

Année 1970

N°

30

THESE

Pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

MARIE-THÉRÈSE WILD

Licenciée ès Sciences

Externe des Hôpitaux de Paris

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

GÉNÉTIQUE DE L'HÉMOCHROMATOSE IDIOPATIQUE.

Président : Monsieur Jean FREZAL, Professeur.

Année 1970

N°

THESE
pour le
DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Marie-Thérèse WILD

VU
et PERMIS D'IMPRIMER
LE RECTEUR
DE L'ACADEMIE DE PARIS

M. Mallet.

Présentée et soutenue publiquement le

197

GENETIQUE
DE
L'HEMOCHROMATOSE IDIOPATHIQUE

Président : M. Jean FREZAL, Professeur, Doyen de la Faculté.



J. Frezal



A mes parents ,

qui m'ont toujours aidée et entourée de
leur affection en témoignage de celle que
que je leur porte

A mon frère,

A ma famille,

A mes amis.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553006_0036

A mon Maître,

Le Doyen Jean FREZAL

qui m'a fait l'honneur de présider ce
travail

En témoignage de ma reconnaissance et
de mon profond respect.

Au Docteur Raymond SADDI

qui m'a inspiré ce travail, et obligeamment donné les éléments pour le réaliser.

Au Docteur Josué FEINGOLD

qui a effectué l'étude statistique de cette enquête.

A tous deux pour leur bienveillance et l'aide qu'ils m'ont apportée au long de ce travail.

A Messieurs les Professeurs,
Chefs des Services Hospitaliers

qui m'ont obligeamment permis de consulter
les dossiers de leurs malades.

En témoignage de ma gratitude.

A mes Maîtres d'Externat

Monsieur le Professeur Gaston LEPERCQ

Monsieur le Professeur R. AUROUSSEAU

Monsieur le Professeur G. RICHET

Monsieur le Professeur A. MEYER

Monsieur le Professeur Jean HAZARD

Monsieur le Professeur Jean LENEGRE

Monsieur le Professeur Henri BRICAIRE

Monsieur le Professeur Pierre ROYER.

qu'il me soit permis de leur exprimer toute
ma gratitude.

A Madame P. AVEDISSIAN,

A Madame D. LORIN,

A Mademoiselle H. MOUETTE,

Aux Membres du Laboratoire

pour leur participation à la réalisation des
enquêtes familiales et l'impression de ce travail.

A tous, après desquels j'ai trouvé une ambiance
amicale et une aide précieuse.

PLAN

I. INTRODUCTION

II. MATERIEL ET METHODES

III. TESTS BIOLOGIQUES UTILISES - RESULTATS

IV. ANALYSE GENETIQUE

V. ARBRES GENEALOGIQUES

VI. CONCLUSIONS

I. INTRODUCTION

- SHELDON émet pour la première fois en 1935 l'hypothèse d'une erreur innée du métabolisme à l'origine de l'hémochromatose idiopathique.

- Depuis de nombreux cas familiaux ont été décrits.

- Les études systématiques du fer sérique (1) et de la surcharge ferrique hépatique chez les descendants de sujets atteints d'hémochromatose ont apporté la preuve du caractère héréditaire de l'anomalie du métabolisme du fer.

- Des études statistiques fondées sur les anomalies sériques (2) (fer sérique et coefficient de saturation de la sidérophiline élevés) et sur les surcharges ferriques hépatiques (appréciation qualitative par ponction biopsie) effectuées sur la descendance d'hémochromatosiques (3) ou sur les familles entières (4), prouvent que la transmission de ces anomalies du métabolisme du fer se fait sur le mode dominant autosomique avec pénétrance incomplète et expressivité variable.

- Mais les anomalies étudiées ici ne sont pas une particularité exclusive des malades. On ne peut donc pas déduire de ces travaux que l'hémochromatose elle-même se transmet sur le même mode. Ainsi, dans le cadre des maladies récessives, les hétérozygotes sont parfois porteurs de stigmates biologiques de l'affection.

- Pour étudier la transmission de la maladie elle-même il convenait d'utiliser un test biologique qui caractérise nettement les malades et permette de détecter l'affection avant même que le tableau clinique complet, ne soit réalisé; le test au desféral répond à cette nécessité.

- Ce test est à la base d'une étude de 39 malades et de leur famille groupant 227 sujets. (5). Elle montre que les surcharges ferriques fortes caractéristiques des malades ne se rencontrent que dans les fratries, et dans une proportion compatible avec une transmission récessive autosomique.

- Le but de ce travail est de compléter le précédent, à partir d'un plus grand nombre d'observations.

II. MATERIEL ET METHODES

I. CONDUITE DE L'ENQUETE

a) Proposants : on s'est efforcé de réunir tous les éléments nécessaires à affirmer le diagnostic.

b) Familles : on a recherché de façon systématique par l'interrogatoire :

- une consanguinité dans les couples parentaux,
- un diabète

- l'âge et la cause de la mort des membres décédés.

(Chaque fois que possible dossiers et rapports médicaux ont été demandés pour étayer ces affirmations).

Tous les membres de la famille ont subi de façon systématique, un à trois dosages successifs de fer sérique (F.S.) et de la capacité latente de saturation de la sidérophiline du sérum (C.L.), et, si possible de la glycémie à jeun.

En cas d'anomalie notable du fer sérique et de la capacité latente, un test au desféral (t.d.) a été pratiqué.

Enfin, tout malade dépisté a été chaque fois que possible hospitalisé pour que soit effectué le bilan complet classique (hépatique, hormonal, cardiaque ...).

II. SUJETS ETUDIES - UTILISATION

a) Les proposants

Ce travail a été réalisé à partir de l'étude de 154 hémochromatoses et de leur famille adressés au Centre de dépistage attaché à l'Institut de Pathologie Moléculaire (Centre Universitaire Cochin) par les services parisiens ou de province.

Il convenait en premier lieu d'affirmer dans chaque cas, le diagnostic d'hémochromatose et son caractère idiopathique, avant d'utiliser la famille :

Parmi les 154 hémochromatoses, trente ont été éliminées d'emblée en raison de l'évidence de leur caractère secondaire à un éthylysme majeur.

Les 124 proposants retenus ont été classés dans un premier temps en trois groupes :

- Catégorie I : Hémochromatoses idiopathiques répondant aux critères cliniques, biologiques et histologiques de façon nette et pour lesquelles toute cause secondaire a pu être éliminée avec certitude. Cette catégorie compte 57 sujets.

- Catégorie 2 : Le diagnostic d'hémochromatose idiopathique a été établi dans les services hospitaliers, mais pour des raisons diverses, il ne nous a pas été possible d'obtenir toutes les données et informations conduisant à la même certitude que dans la catégorie I. La catégorie 2 compte 39 sujets.

- Catégorie 3 : L'hémochromatose est prouvée mais le caractère idiopathique peut être mis en doute par l'existence d'un éthylysme avoué (1 litre 1/2 à 2 litres de vin par jour). Cette catégorie compte 28 cas : pour certains d'entre eux les données cliniques, biologiques

et anatomiques plaident en faveur du caractère idiopathique, pour les autres en faveur du caractère secondaire à l'intoxication.

b) Les familles des proposants se trouvent par le fait de ce choix classées en trois catégories :

- Catégorie 1 : familles dont le proposant a une hémochromatose certaine. Les malades existant dans les fratries de ce groupe ont été eux aussi classés en sous-groupes selon les mêmes critères que pour les proposants : hémochromatose idiopathique certaine ou douteuse .

- Catégorie 2 : familles dont le ou les malades ont une hémochromatose idiopathique probable.

- Catégorie 3 : familles dont le ou les malades ont une hémochromatose et un éthylysme moyen avoué.

L'analyse génétique de ces fratries n'a porté que sur celles où 50 p. cent des frères et soeurs au moins ont été étudiées.

Elle a été effectuée séparément dans ces trois catégories et a mis en évidence la similitude des deux premières (ce qui a justifié leur regroupement dans la suite de ce travail) et la disparité bien tranchée de la troisième qui a été éliminée en totalité.

Il reste donc 96 hémochromatoses idiopathiques et tous les membres de leur famille qui ont bien voulu accepter les examens.

Parmi les ascendants directs encore vivants, 26 mères et 19 pères dont 18 couples ont pu être examinés.

Les fratries comptent 115 frères dont 67 ont été vus et 121 soeurs dont 74 étudiées.

Enfin 64 fils sur 94 et 72 filles sur 114 ont été examinés.

III. TESTS BIOLOGIQUES UTILISES

RESULTATS

A. FER SERIQUE (F.S.)

Tous les dosages du fer du sérum ont été effectués par une méthode colorimétrique après précipitation des protéines (*).

Le fer sérique s'exprime en microgrammes pour 100 millilitres de sérum.

Les valeurs normales sont fonction de l'âge et du sexe, on admet :

à 1 an	: 60 µg/ 100 ml
2 ans	: 90
2 à 10 ans	: 95 ± 30
Femmes	: 120 ± 60
Hommes	: 135 ± 55

B. CAPACITE LATENTE (C.L.)

C'est le dosage de la capacité de saturation en fer de la sidérophiline du sérum.

* Méthode de Heilmeyer et Plotner modifiée.

Elle a été dosée à l'aide de fer radioactif (*).

Elle s'exprime en microgrammes pour 100 millilitres de sérum.

Les valeurs normales admises sont les suivantes :

enfants de 2 à 10 ans : 240 μ g/100 ml

hommes : 205

femmes : 220

C. TEST AU DESFERAL (T.D.)

C'est le dosage de la quantité de fer éliminé dans les urines, en 24 heures, sous l'action du desféral (desferrioxamine) administré par voie intra-musculaire. La dose utilisée ici chez l'adulte est de un gramme.

La méthode de dosage est colorimétrique.

Le test au desféral s'exprime en milligrammes par 24 heures.

La valeur normale admise est inférieure à 1,5 mg/24 h.

D. RESULTATS

Les moyennes des valeurs obtenues pour chacun des membres des familles étudiées, ont été reportées sur les diagrammes ci-après.

Chaque test fait l'objet d'un diagramme différent : FS, CL, TD.

Les sexes ont été séparés.

En abscisse, nous avons porté la valeur biologique mesurée, en ordre croissant.

En ordonnée, l'âge des individus (par tranches de cinq ans).

* méthode de F.SCHAPIRA

Les trois générations figurent dans le même tableau, mais un signe différent permet de les distinguer.

La zone des valeurs normales a été ombrée.

N'ont été reportés sur les diagrammes que les dosages obtenus avant toute saignée.

E. INTERET DE CES TESTS DANS LA CARACTERISATION ET LA RECHERCHE DES MALADES

1 - F.S. (exprimé en microgrammes/100 ml de sérum).

Chez les hommes malades la moyenne et les chiffres extrêmes sont :

160 < 259 < 360 (variance 2 144)

Chez les femmes malades nous avons trouvé :

180 < 245 < 300 (variance 1 148).

L'éventail des valeurs est large et chevauche les taux normaux. Le fer sérique n'a ici qu'une valeur d'orientation.

2 - C.L. (exprimée en microgrammes/100 ml de sérum)

Chez les hommes malades :

0 < 34 < 80 (variance 503)

chez les femmes malades

0 < 43 < 80 (variance 780).

Ces chiffres sont plus commodes à utiliser, ils sont nettement distincts des taux normaux.

Si on sélectionne tous les individus d'une population ayant une capacité latente inférieure à 100, le groupe ainsi formé renfermera tous les malades de cette population, mais on trouvera aussi quelques sujets cliniquement normaux.

Cet examen constitue le premier temps de la recherche systématique des malades.

3. Test au desféral (exprimé en milligrammes par 24 heures)

a) Elimination chez les malades

Les hommes malades ont la moyenne et les chiffres extrêmes suivants :

$8 < 15 < 23$

Les femmes malades

$7 < 10,5 < 14$

b) Evaluation de la surcharge

L'intérêt du test au desféral dans l'évaluation de la surcharge en fer de l'organisme est apparu grâce à l'étude des "courbes de désaturation thérapeutique" des malades traités par saignées (5) (6).

Les éléments de surveillance de ces sujets en ce qui concerne le fer sont :

FS et CL

hémoglobine pondérale

TD

Calcul du fer soustrait par saignées.

On considère, en pratique, qu'un malade est désaturé

lorsque le F.S. et la C.L. sont revenus à la normale et ce, avec un taux d'hémoglobine légèrement inférieur à la normale.

Le volume de sang soustrait par saignées et le dosage pondéral de l'hémoglobine, permettent à tout instant de calculer avec précision le poids total de fer soustrait.

Les TD successifs effectués au cours du traitement donnent en général des valeurs régulièrement dégressives.

Il existe, entre les valeurs pondérales du fer soustrait en fonction du temps, et celle des T.D. successifs, un rapport de proportionnalité inverse assez net.

En particulier :

- le TD a une valeur normale ($< 1,5$) lorsque la désaturation est atteinte.
- la quantité totale de fer soustrait pour parvenir à cette désaturation est (en gros) proportionnelle au TD initial. (compte tenu du fer réabsorbé pendant cette période).

Le TD peut donc être utilisé pour l'évaluation approximative de la surcharge en fer de l'organisme.

c) Causes d'erreurs.

On a obtenu quelques résultats très éloignés de ceux que l'on pouvait attendre.

Ces écarts ont pu, dans certains cas être rapportés à une cause précise :

- La fièvre a pour effet de diminuer l'élimination urinaire du fer au cours du TD
- La saignée augmente l'élimination : cet effet a été mis

en évidence par l'étude de TD effectués pendant huit jours consécutifs chez des malades traités soit par saignées seules soit par saignées et desféral.

L'examen doit débiter à distance de la dernière saignée (au moins 15 jours). Les TD des deux premiers jours servent de base, ils mesurent l'élimination dans la période étudiée ; le troisième jour intervient une saignée de 400 à 500 ml

On assiste en général à une élévation de l'élimination urinaire le lendemain de la saignée et les deux jours suivants. Puis on retrouve les valeurs initiales.

Remarque : Ce phénomène nous semble assez régulier pour proposer aux malades traités par l'association saignées-desféral, une utilisation discontinue de ce produit, rythmée par les saignées hebdomadaires, selon le schéma :

- 1er jour saignée de 400 à 500 g
- Les trois jours suivants 1 g (2 ampoules) par 24 h de Desféral intra-musculaire
- Les trois jours suivants aucune thérapeutique.

d) Au cours de cette étude nous avons proposé le TD à tous les sujets dont la CL était inférieure à 100-120 :

- Chez les hommes nous avons ainsi individualisé deux groupes caractérisés par le niveau d'élimination du fer :

1°) élimination supérieure à la normale mais faible 4 mg/24 h correspondant à des surcharges faibles.

Ce groupe comprend des membres des trois générations

Il n'existe parmi eux que des sujets cliniquement sains

La désaturation de tels sujets est rapide et stable.

2) élimination forte, supérieure à 8 mg/24 h correspondant à une surcharge égale à celle des proposants.

On ne rencontre dans ce groupe qu~~e~~ des membres des fratries.

Chez tous ces sujets nous avons pu reconnaître une ébauche clinique de la maladie, parfois le tableau complet.

La désaturation de ces sujets demande des soustractions de sang importantes et doit être entretenue.

Dans la population étudiée, il n'existe pas de distribution continue entre les surcharges fortes des malades et les surcharges faibles des sujets cliniquement sains.

Ce fait est remarquable et doit être rapproché de ce que l'on rencontre lors de l'étude des autres maladies métaboliques ayant pour conséquence l'accumulation d'une substance ~~absorbée~~ ou d'une métabolite, et se transmettant sur le mode récessif autosomique avec pénétrance complète.

- Alors que chez l'homme, le temps est le facteur essentiel dans la constitution de la réserve de fer, chez la femme le phénomène est plus complexe en raison de l'interférence de facteurs nombreux difficiles à chiffrer, à savoir :

- les menstruations, les grossesses, la lactation
- l'âge de survenue de la puberté, de la ménopause, et pour les malades de l'aménorrhée secondaire.

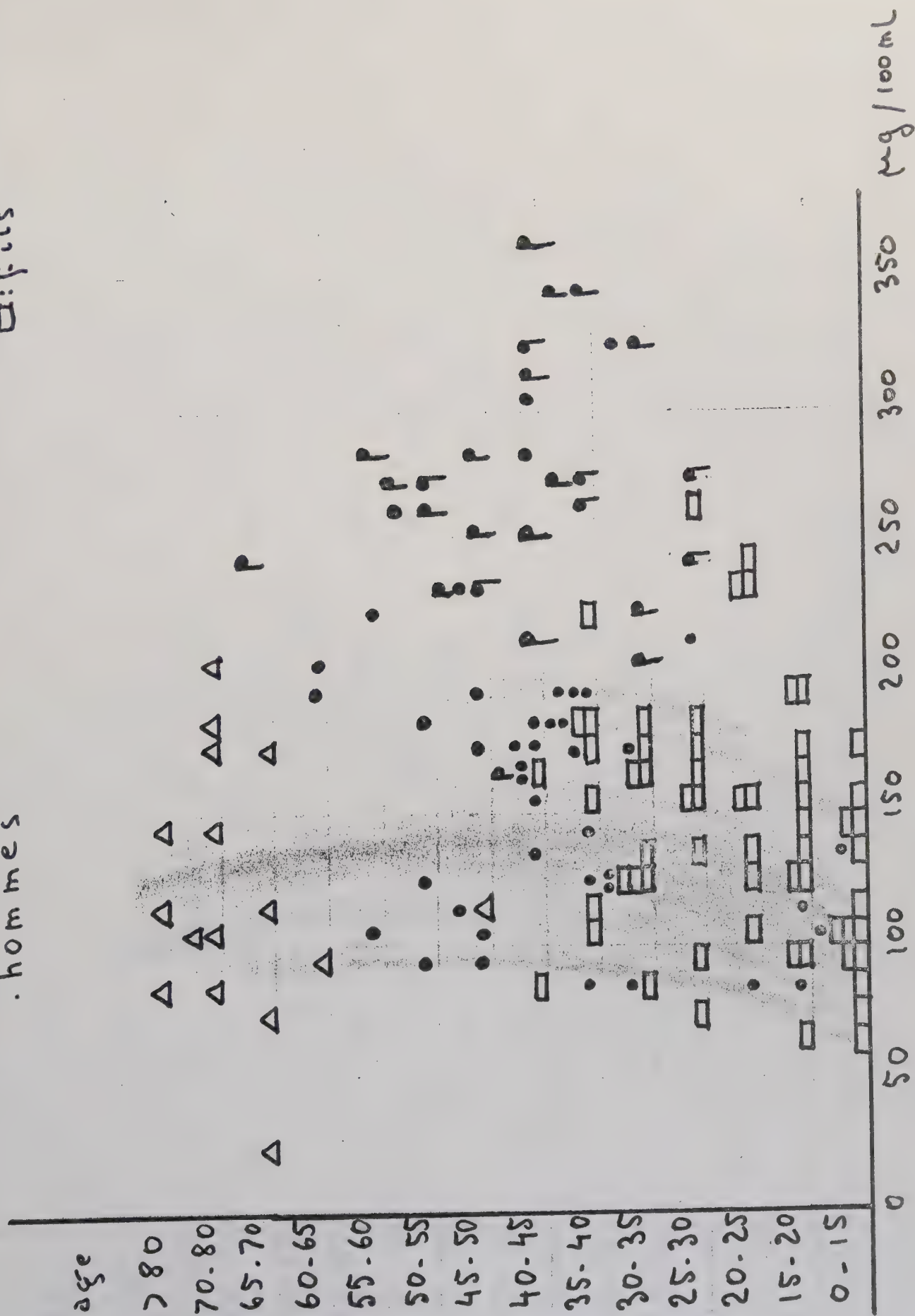
Ces facteurs et probablement bien d'autres donnent à l'hémochromatose une expressivité variable chez la femme et par voie de conséquence une pénétrance incomplète.

Nous attendions une distribution continue entre les surcharges des femmes malades et cliniquement saines.

Ceci n'apparaît pas sans doute en raison du nombre restreint de TD obtenus.

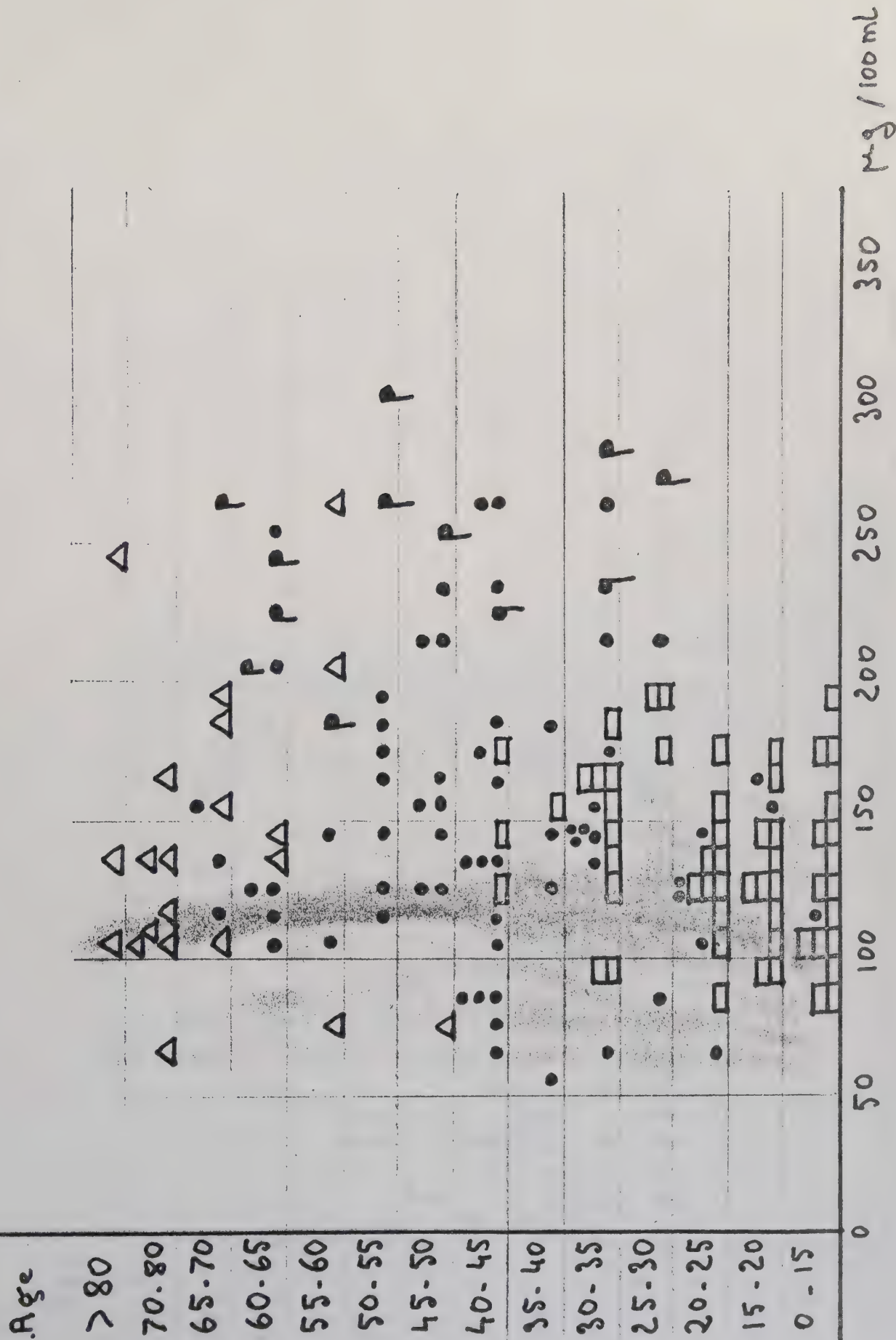
- fer sérique hommes

Δ: pères
 P: proposants
 ●: frères
 □: fils



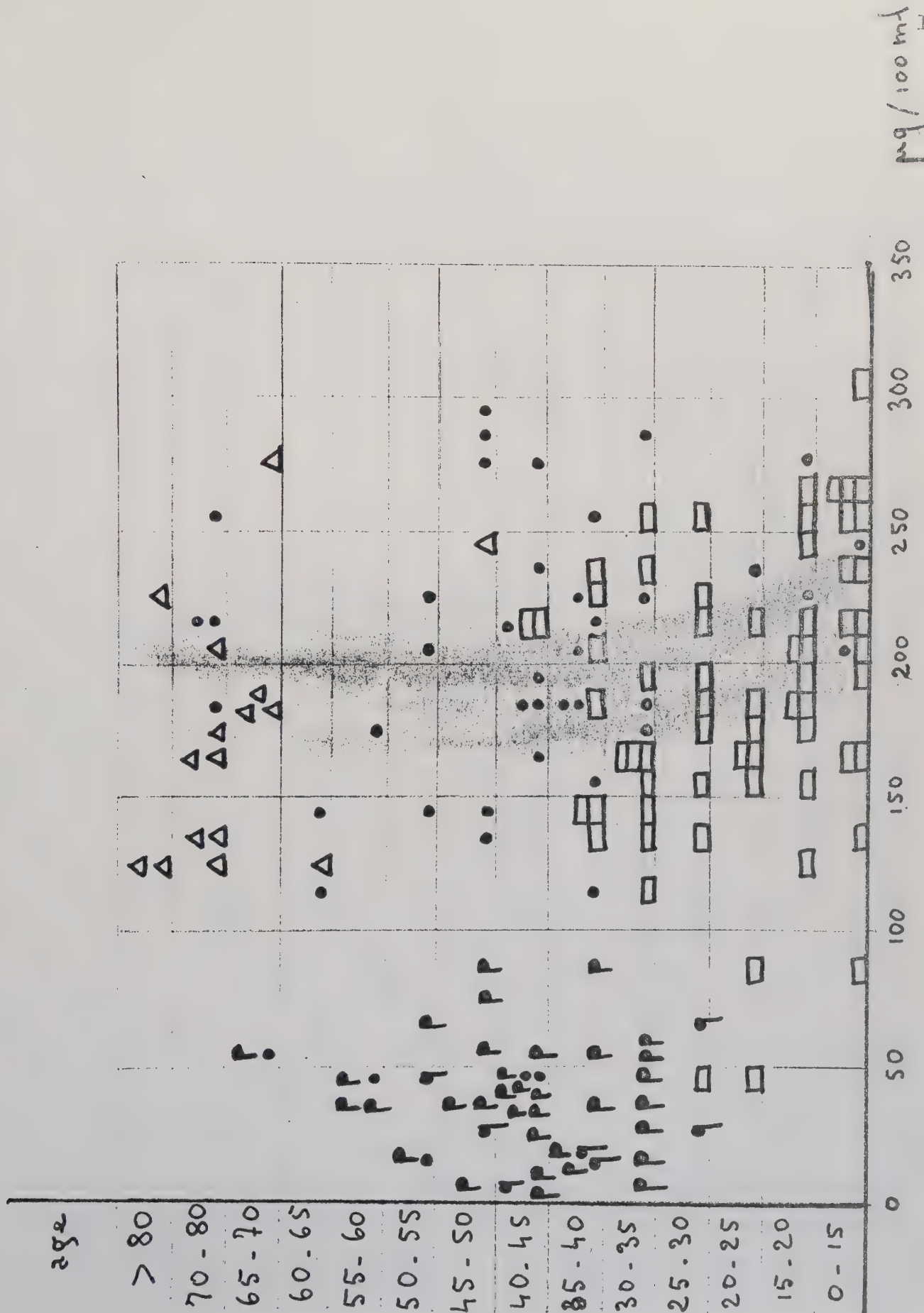
Δ : mères
 $\bullet$: sœurs
 $\square$: filles

9: soeurs
malades,



- capacité latente -
: hommes

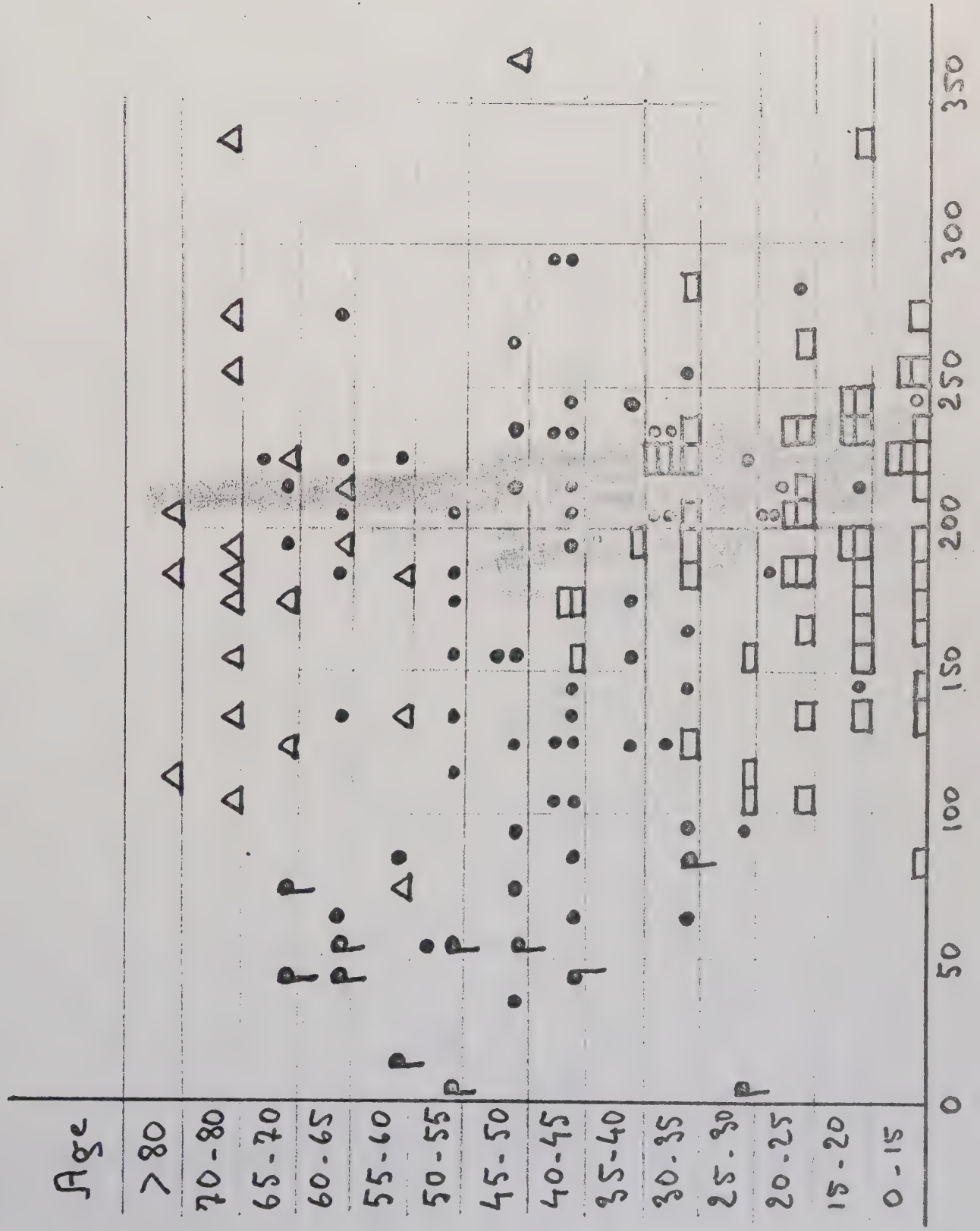
Δ: peres
P: proposants
•: frères
□: fils
♂: frères
malades



mg/100 ml

- capacité latente -
: femmes

Δ: meres
P: propositions
●: soeurs
□: filles
q: soeurs malades



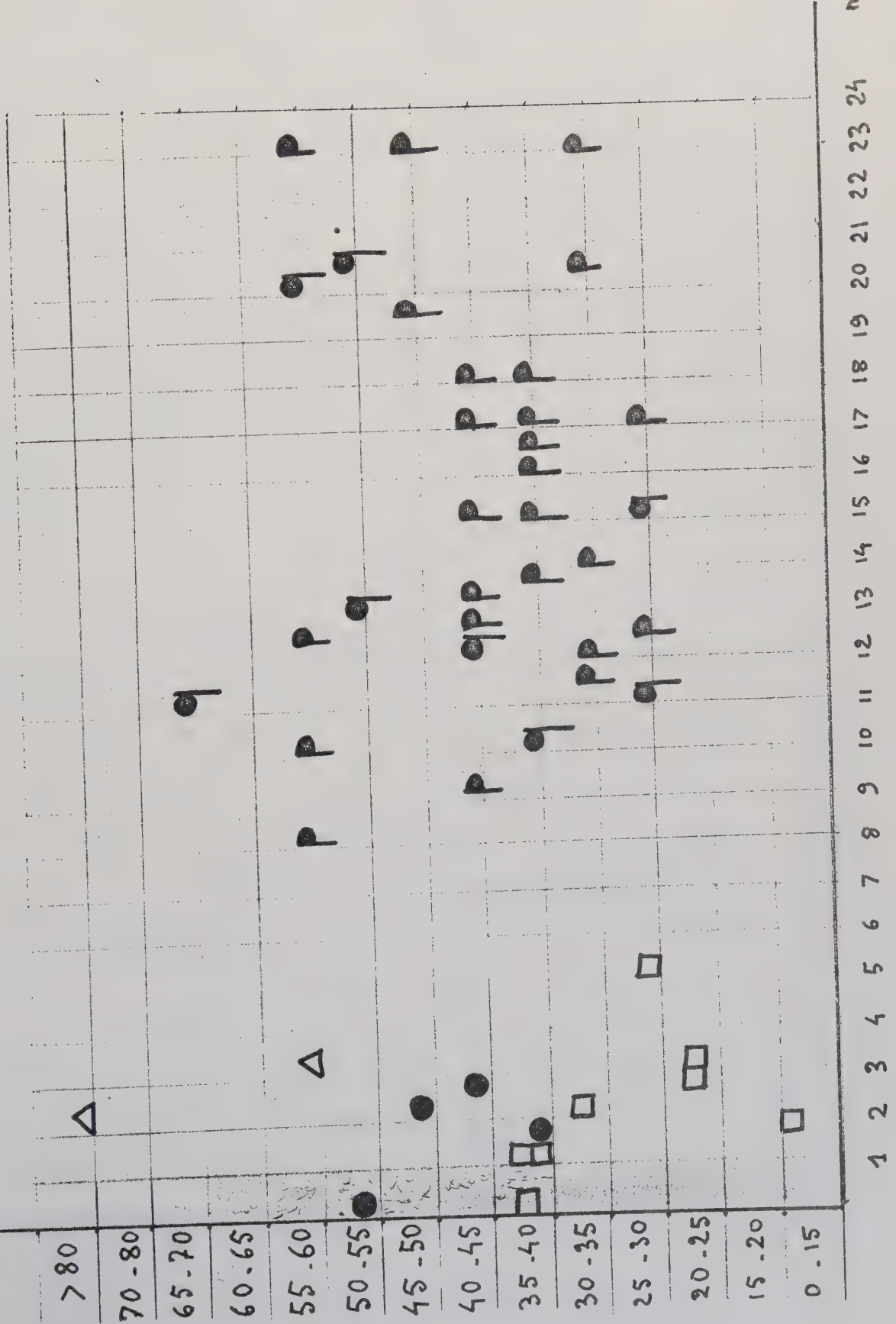
mg/100ml

- test au desféral -

△: pères
●: frères
□: fils

△: pères
●: frères
□: fils

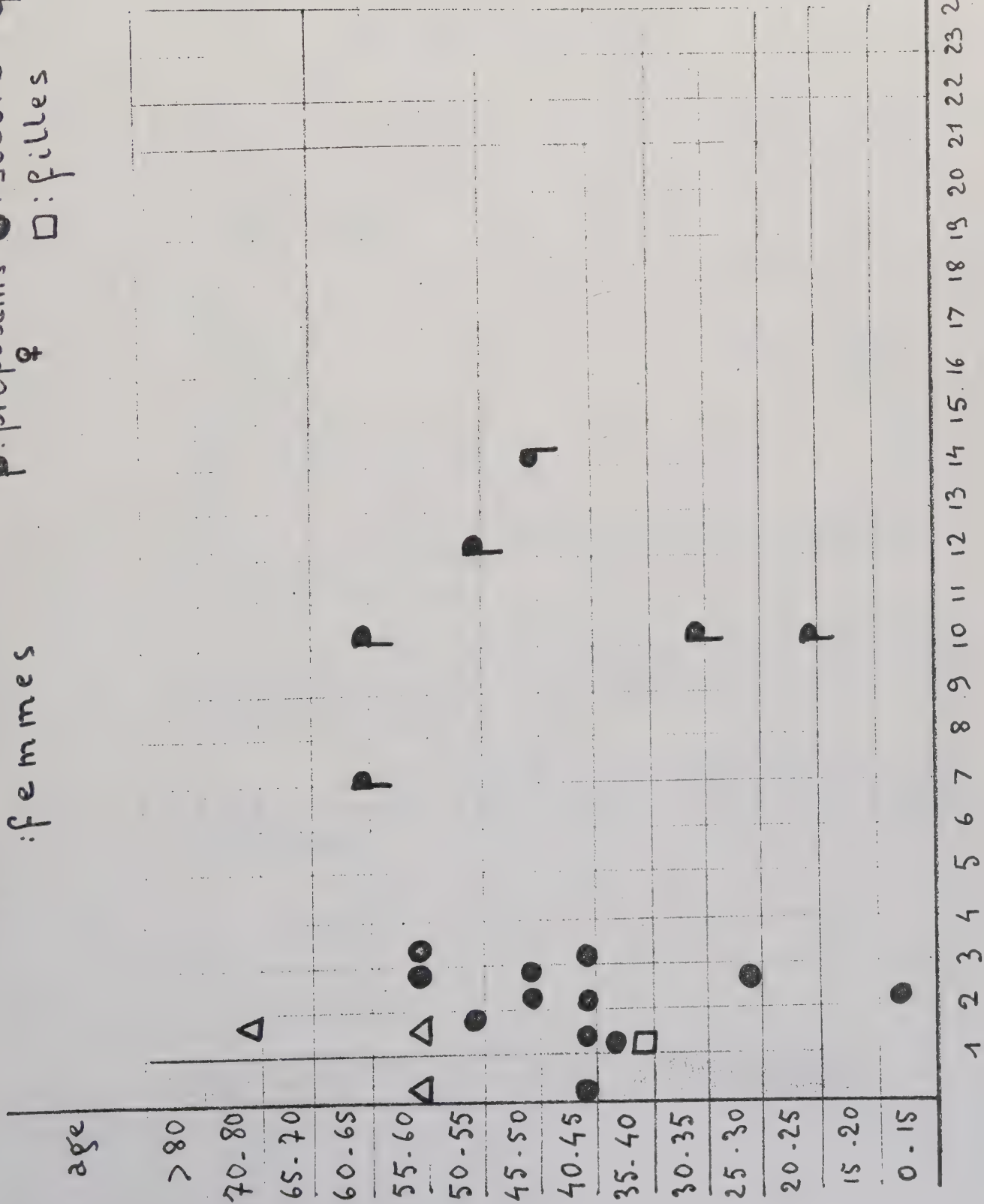
age



- test au desféral -
: femmes

P: proposants
♀
Δ: mères
●: soeurs
□: filles

●: soeurs
malades



IV. ANALYSE GENE TIQUE

I. CONSANGUINITE

Nous avons calculé le coefficient de parenté moyen des parents des hémochromatoses : il est de 440.10^{-5} . Ce chiffre est nettement supérieur à celui calculé par J. SUTTER et M. GOUX pour la France, d'après les mariages catholiques : le coefficient de parenté moyen obtenu par cette méthode est de $86,1 . 10^{-5}$ en 1926-1930 et de $23,2 . 10^{-5}$ dans la période 1956-1958.

Le chiffre départemental le plus élevé a été trouvé en Corse, il était de $274 . 10^{-5}$ pour la période 1926-1930.

Ces quelques chiffres montrent nettement qu'il existe un excès de mariages consanguins chez les parents des hémochromatoses.

Ces résultats ne se rencontrent que dans le cas de maladies se transmettant sur le mode récessif autosomique.

II. ANALYSE DES SEGREGATIONS

Nous avons estimé dans les fratries, la probabilité P d'être malade par deux méthodes :

a) La première considère l'échantillon comme ayant une distribution binomiale tronquée : soit P_1 cette estimation et σ_1 sont écart-type.

b) La seconde est la méthode des probants : elle suppose que la probabilité de sélection d'un malade est proportionnelle au nombre des sujets atteints par fratrie soit P_0 cette deuxième estimation et σ_0 son écart type.

Pour la première estimation nous avons utilisé la méthode de calcul décrite par Li et Mantel : si R est le nombre de sujets malades dans les fratries, T le nombre total de sujets, J le nombre de familles ayant un seul malade on a :

$$P_1 = \frac{R - J}{T - J}$$

L'écart type σ_1 est donné avec l'aide de tables.

Pour la deuxième estimation le calcul a été effectué selon la méthode des probants : si N est le nombre de familles étudiées on a :

$$P_0 = \frac{R - N}{T - N} \quad \text{et}$$

$$\sigma_0^2 = \frac{(R-N)(T-R)}{(T-N)^3}$$

Si la maladie est récessive autosomique et de pénétrance égale à 1, on doit avoir :

$$P_0 - \sigma_0 < 0,25 < P_1 + \sigma_1 \quad (1)$$

Dans le cas de l'hémochromatose idiopathique si l'on admet que la pénétrance est de 1 chez l'homme, la probabilité "à priori" pour les frères d'être malades est de 0,25 ; mais elle est inférieure pour les soeurs car la pénétrance est incomplète chez la femme : on peut la calculer approximativement en sachant que sur 96 proposants, 15 sont des femmes.

La pénétrance pour les femmes est de

$$\frac{15}{81} = 0,20$$

Si l'on suppose qu'il y a "à priori" autant d'hommes et de femmes ayant un génotype pathologique, la pénétrance globale pour la fratrie est de :

$$\left(\frac{1}{2} \times 1 + \frac{1}{2} \times 0,20 \right) = 0,60$$

Ainsi la probabilité "à priori" d'être malade est de :

$$0,25 \times 0,60 = 0,15$$

L'inégalité (1) devient :

$$P_0 - \sigma_0 < 0,15 < P_1 + \sigma_1$$

On a trouvé par l'analyse :

$$0,1060 < 0,15 < 0,2726$$

Ces chiffres sont compatibles avec l'hypothèse récessive autosomique si l'on admet que la pénétrance est égale à 1 chez l'homme (et à 0,20 chez la femme).

Il faut admettre une pénétrance de 50 p. cent chez l'homme pour que ces résultats soient compatibles avec l'hypothèse autosomique dominante.

III. LES PARENTS

Parmi les 18 couples de parents vivants soumis à l'analyse nous n'avons trouvé aucun malade.

Ce résultat est en accord avec l'hypothèse récessive.

Il n'est pas incompatible avec l'hypothèse dominante avec pénétrance incomplète : en effet, selon cette hypothèse on doit avoir dans chaque couple un porteur du génotype pathologique, avec une répartition égale dans les deux sexes, mais le nombre de malades réels est réduit du fait de la pénétrance incomplète.

Selon les calculs effectués sur les fratries nous pouvons admettre (dans cette hypothèse) une pénétrance égale à 0,5 pour l'homme et à 0,1 pour la femme (voir plus haut).

Dans ces conditions sur la totalité des 96 couples de parents (décédés ou vivants) nous devrions avoir pour les pères :

$\frac{96}{2} = 48$ génotypes pathologiques et $48 \times 0,5 = 24$ hémochromatosiques pour les mères :

$\frac{96}{2} = 48$ génotypes pathologiques et $48 \times 0,1 = 5$ hémochromatosiques

On pourrait donc s'attendre à trouver 29 couples comportant un malade et 67 couples indemnes.

Il est logique de penser que les parents survivants et en particulier les 18 couples étudiés font partie des couples indemnes.

Les données de l'interrogatoire sur la cause de la mort des parents décédés ne sont pas suffisamment précises ni complètes pour conduire à des conclusions.

Donc : le résultat de l'étude des ascendants est compatible avec les deux théories.

IV. LES ENFANTS

Parmi les 64 fils et les 72 filles étudiées nous n'avons pas découvert de malade.

Ceci est en accord avec la théorie récessive.

Cependant une proportion importante de fils et de filles ont une anomalie du métabolisme du fer : fer sérique élevé, capacité latente basse) et certains une surcharge faible.

On pourrait alors penser avec les tenants de la théorie dominante que la surcharge n'est pas encore constituée étant donné l'âge moyen des enfants.

Afin de pouvoir discuter le bien-fondé de cet argument il convient de comparer les résultats obtenus dans les fratries et la descendance par tranche d'âge correspondant.

V. ETUDE DES RESULTATS DES FRERES ET DES FILS EN FONCTION DE L'AGE

Les fils ont un âge compris entre 1 et 45 ans.

Les frères entre 25 et 80 ans.

Nous comparons dans le tableau suivant les résultats obtenus pour les frères et les fils âgés de 25 à 45 ans

	FRERES		FILS	
	vus	malades	vus	malades
40-45 a.	10	1	2	0
35-40 a.	8	2	7	0
30-35 a.	4	0	10	0
25-30 a.	2	2	9	0
TOTAL	24	5	28	0

Ces deux groupes ne se différencient que par leur mode d'apparement aux proposants. L'âge est le même et le mode de détection de la maladie est le même pour tous.

On trouve sur 24 frères, 5 malades et sur 28 fils aucun malade.

Si la maladie est à transmission dominante autosomique la proportion des sujets malades doit être la même dans ces deux groupes. Nous avons calculé la probabilité d'avoir 0 malade parmi 28 fils, attendu que l'on a 5 malades parmi les 24 frères

$$5 \% < p < 6 \%$$

Elle est à la limite de la signification

Ceci plaide en faveur d'une transmission sur le mode récessif.

AU TOTAL

1°) Si l'on admet une pénétrance complète chez l'homme les résultats de l'analyse des fratries et des parents n'est compatible qu'avec une transmission récessive autosomique.

Il faudrait admettre une pénétrance de 50 p. cent chez l'homme pour que ces résultats s'accordent avec la théorie autosomique dominante. Or une pénétrance aussi faible suppose une grande variabilité de l'expressivité de la maladie, et l'on devrait avoir entre sujets sains et malades une distribution continue ^{lors} de l'évaluation des surcharges ferriques.

2°) Le résultat de l'étude comparative entre frères et fils de même âge, est un argument formel en faveur de la théorie récessive.

Il aura tout son poids lorsque le nombre d'individus comparables étudiés sera plus important.

3°) Enfin, seules les maladies récessives comportent un taux de consanguinité parentale aussi élevé.

Il est donc logique de penser que, l'hémochromatose idiopathique est une maladie récessive autosomique avec pénétrance complète chez l'homme et incomplète chez la femme, et dont les stigmates biologiques existent à des degrés variables chez les hétérozygotes.

V. ARBRES GENEALOGIQUES ET ENQUETES FAMILIALES

Nous présentons ici quelques arbres et enquêtes familiales à titre d'exemple.

CONSANGUINITE

FAMILLE	LIENS DE PARENTE	DEGRE
COR ...	cousins germains	4e
FAR ...	issus de cousins germains	6e
MAL ...	cousins germains	4e
MAN ...	cousins germains	4e
MEZ ...	cousins germains	4e
ROU ...	oncle et nièce	3e
SOL ...	cousins de degré inégal	5e

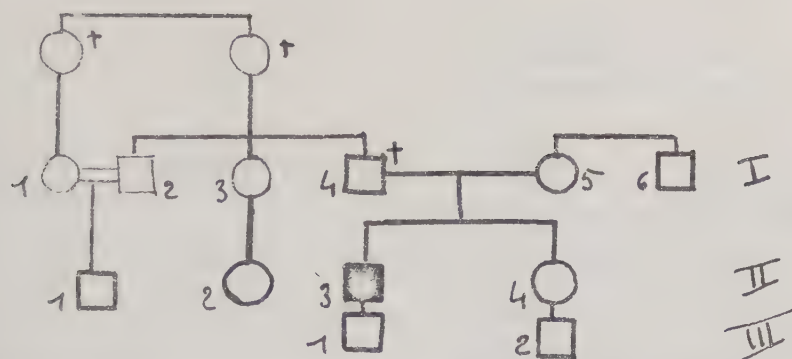
FAMILLES OU LES DEUX PARENTS ONT ETE EXAMINES

FAMILLE	<u>P E R E</u>					<u>M E R E</u>				
	FS	CL	CT	TD	AGE	FS	CL	CT	TD	AGE
BLA...	173	188	362		65	200	138	338	0,5	59
CAR...	100	123	223		70	100	255	355		73
FAR...	après saignée(-2g fer)				57	132	191	325		60
	190	285	475	1,6	77					
FAU...	207	135	342	2,0		195	105	300	1,7	70
GUI...	84	220	304		85	246	115	360		82
HER...	91	120	211		64	70	180	250		59
JOU...	25	275	300		69	110	170	280		68
LE B..	146	117	263		86	168	135	303		75
LEC...	140	172	312		76	112	178	290		75
LES...	136	249	385			120	225	345		
MAN...	101	204	305		74	108	189	297		82
MOO...	110	120	230		86	68	276	344		77
MOR...	118	183	301		65	185	225	410		68
NOU...	86	180	256		69	146	219	365		64
PAL...	117	247	364		49	72	367	439		49
PEY...	186	162	348		79	102	333	435		79
ROU...	82	169	251		77	130	150	280		74
THO...	176	135	311		71	156	129	285		65

PARENTS ; DONNEES DE L'INTERROGATOIRE.

NOMS	CAUSE DU DECES père	AGE	CAUSE DU DECES mère	AGE
COR.	Asthme	80	Mal de Pott	55
HAM.	dcd	33	dcd	76
GUE.	dépression nerveuse	59	FS : 265, CL:70 td 1,5	58
WIL.	cancer larynx	65	FS : 136, CL: 210	81
LIR.	vivant, diabétique	90	dcd	39
LEJ.	vivant ?	?	vivant ?	?
BOR.	dcd	76	artérite	52
MAI.	hémorragie intestinale	81	dcd	78
LES.	dcd	70	K génital + Hémochroma- to.sur hépatite chronique P.B + Fer	?
HER.	guerre	27	Cancer généralisé	?
KER.	suicide	42	Coma diabétique	49
GUI.	cancer du cerveau	65	dcd	84
WAR.	cirrhose alcoolique	38	angine de poitrine	80
TIM.	guerre	29	dcd	53
LOP.	tuberculose	47	tuberculose	44
WIN.	Dcd	75	ba mbardement	?
BES.	dcd	76	phlébite	68
CON.	guerre	43	foie ?	43
CHA.	congestion cérébrale	?	maladie du foie ? non pigmentée	76
LEM.	vivant	?	occlusion intestinale	48
VAN.	dcd	?	dcd	?
TAP.	guerre	?	vivante	?
CAR.	embolie	51	dcd	81
LAB.	guerre	?	dcd	?
ANT.	dcd	?	dcd	?
CAL.	guerre 1914	?	vivante	80
MEZ.	congestion pulmonaire	59	dcd	82
AND.	dcd	?	FS 138, CL 190	79
PIC.	dcd	82	dcd	60

PAR	diabétique dcd	68	vivante	66
LEM	tumeur au foie	30	ulcère estomac	72
FOU	dcd	74	dcd	83
HOW	inconnu	?	cirrhose alcoolique	68
GUER	cancer larynx	?	crise cardiaque	?
BUR	athérosclérose	65	vivante	?
SAM	dcd	?	vivante	90
LAH	dcd	82	congestion cérébrale	45
BON	dcd	87	fracture col fémur diabétique-insuline non pigmentée, fonctions hépatiques normales	70
SCH	diabétique	42	vivante	?
LEM	pigmentée, pas diabét. IC - T + hépatomégalie	63	vivante	82
MAL	dcd	82	vivante	82
SIM	cancer estomac	33	ulcère estomac	40
GAL	dcd	75	dcd	85
BLA	cardiaque -asthme	68	cancer du foie	49
VAN	cardiaque	50	vivante	?
VIE	Hémorragie cérébrale	80	vivante	87
BRO	après fracture genou	72	dcd	66
BOR	dcd	70	dcd	70
COU	diabète à 60 ans dcd	?	dcd	?
LAU	dcd	?	urémie	72
PEL	dcd	54	dcd	?
PUI	néphrite	68	dcd	81
FON	FS 134, CL 129	75	cancer sein	44
OMN	dcd	72	vivante	?
PET	vivant diabétique	84	dcd (jumelle normale)	?
COU	urémie	67	cancer utérus	55
MAR	dcd	56	FS 104, CL 180	72
ROB	cirrhose pas diabétique	75	FS 143, CL 205	72
CAU	vivant		vivante	
LEM	dcd	?	dcd	?
CAU	accident de la route	69	FS 168, CL 152	65
CAD	dcd	65	vivante	?
AUB	accident	77	urémie	85



Prénoms date de naissance	Résultats FS - CL - CT	Dates	td en mg	Glycémie GTT (technique)
MAND père 898) I.4	25 - 275 - 300	4.67		
ORINE mère 899) I.5	110 - 170 - 280	4.67	1,05 (I.70)	
ERNAND T. oncle) I.6	80 - 320 - 400	2.66		
ENRI J. Cousin.) II 1	80 - 205 - 285 54 - 294 - 348	11.68 3.69		
ENRIETTE P.cous.) II 2	146 - 249 - 395	4.69		
ENRI J. Proposit. 1926) II 3	210 - 15 - 225 220 - 45 - 265 74 - 270 - 344	3.62 4.67 3.69	15,6 (65) 16,2 (67) 1,68 (70)	INSULINE 35 U
MONNE F. soeur 927) II.4	130 - 135 - 265	6.67		0,78
AN J. fils 954) III 1	120 - 160 - 280 105 - 160 - 265 100 - 160 - 260	5.62 6.65 4.67		0,96 - 30' : 1,08 60' : 1,13 - 1h30 0,76 - 2 h : 0,88 (11.4.70)
AIN F. neveu 956) III 2	135 - 180 - 315	6.67		

FAMILLE JOU...

HENRI II₄ né en 1926

Le diagnostic est posé à l'âge de 42 ans sur un diabète insulinaire connu depuis l'âge de 32 ans, des troubles digestifs, une asthénie physique, une hépatomégalie.

Aucun éthylysme.

FS : 210, CL : 15.

Un traitement par saignées est entrepris.

Après soustraction de 10,5 g de fer le TD : 16 mg.

Le traitement est poursuivi jusqu'à désaturation.

ENQUETE FAMILIALE

Aucun consanguinité entre les parents.

Les père et mère sont normaux.

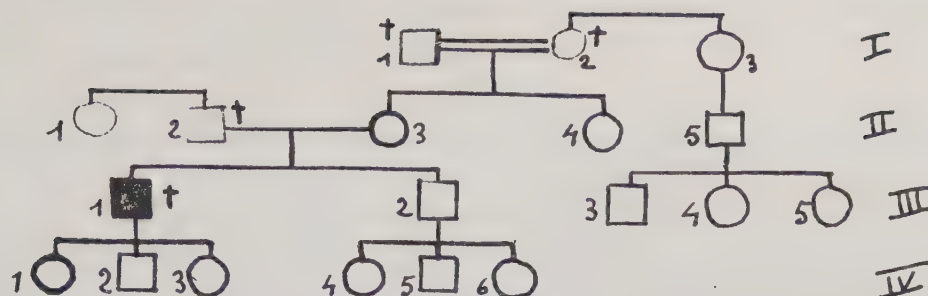
L'oncle maternel est diabétique, ses examens biolo-

giques : FS et CL sont normaux

Simone, la soeur a une CL abaissée, un FS normal.

Elle est cliniquement normale.

Le fils est normal.



Prénoms Date de naissance	Résultats FS - CL - CT	Dates	Td en mg	Glycémie GTT (technique)
IRMANDE grande tante . 3	80 - 265 - 345	10.67		
902 mère II.3	125 - 200 - 325 150 - 165 - 315 110 - 190 - 300	6.67 10.67 11.67		
tante II.4	150 - 240 - 390 120 - 250 - 370 80 - 290 - 370	6.67 10.67 11.67		
II.5	140 - 230 - 370 96 - 242 - 338 155 - 187 - 342	9.67 10. 67 11.67		
IRMAN CLAUDE Prop. 927 III.1	210 - 87 - 297	7.66	16	GTT normale
931 frère III.2	215 - 165 - 380 150 - 200 - 350 180 - 200 - 380	5.67 9.67 11.67		
. cousin 946 III.3	180 - 155 - 335 295 - 75 - 370 120 - 190 - 310	5.67 9.67 11.67		
. cousine 950 III.4	180 - 195 - 375 275 - 175 - 390 190 - 180 - 370	5.67 9.67 11.67		
. 1954 cousin III.5	140 - 235 - 375 140 - 240 - 385 90 - 270 - 370	5.67 9.67 11.67		
952 fille IV. 1	120 - 175 - 295	12.67		
F. fils 54 IV.2	115 - 230 - 345	12.67		

59	filie IV. 3	85 - 250 - 335			
56	nièce IV.4	165 - 147 - 312 110 - 205 - 315 135 - 185 - 320	9.67 10.67 11.67		
58	neveu IV.5	130 - 200 - 330 140 - 230 - 370 145 - 220 - 365	9.67 10.67 11.67		
62	nièce IV.6	130 - 155 - 285 95 - 195 - 290	9.67 10.67		

FAMILLE BEZ...

JEAN CLAUDE (III₁) né en 1927

Le diagnostic est fait sur hépatomégalie, pigmentation insuffisance cardiaque.

La ponction biopsie hépatique montre une cirrhose pigmentaire avec parenchyme découpé en nodules inégaux par des bandes fibro-inflammatoires, parfois épaisses : signes de sclérose déjà adulte avec petit contingent de cellules rondes. Nombreux néocanalicules riches en hemosidérine, pigments en motte intra et extra-cellulaires.

En l'absence d'éthylisme on conclut à une hémochromatose idiopathique :

FS : 210, CL 87 test au desféral : 16 mg.

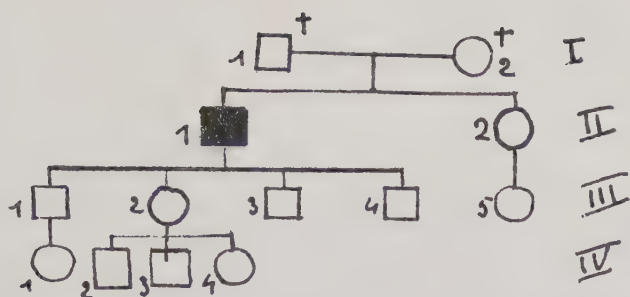
ENQUETE FAMILIALE

La mère est normale

Le père est décédé à 57 ans d'une insuffisance cardiaque.

Le frère cliniquement normal a un fer sérique un peu élevé.

Les enfants sont tous normaux.



Prénoms Date de naissance	Résultats FS - CL - CT	Dates	td en mg	Glycémie GTT (technique)
ERRE propositus 913) II.1	donneur de sang 282 - 68 - 350 saignées : 17 g 252 - 36 - 288	1965 7.69	6 mg	
ENEVIEVE soeur) II.2	110 -180 - 290	6.68		
LAUDE fils III.1	180- 132 - 312	6.68		
ETTE P. fille III.2	192- 134 - 326 196- 99 - 295 158- 129 - 287	6.68 11.68 12.68	1,3 mg	
AIN fils III.3	186 - 78 - 264 156 - 150- 306	1.69 3.69	1,3 mg	0,66-30':1,04 -60' 1,24-1h30 :0,84 2 h : 0,50
Y fils III.4	186 - 150 -325	6.68		
ELYNE nièce III.5	120 - 240- 360	6.68		
TRICIA petite lle 1962 IV.1	140 - 206- 346	6.68		
CHEL petit fils 60 IV 2	180 - 205-390 115 - 207- 321 100 - 204- 304	6.68 11.68 12.68		
AIN petit fils 63 IV.3	116 - 209- 325 126 - 207- 333 119 - 213- 332	6.68 11.68 12.68		
THERINE petite lle 64 IV 4	222 - 165- 387 85 - 213- 297 110 - 189- 299	6.68 11.68 12.68		

FAMILLE HER...

PIERRE II, né en 1913

Le diagnostic est posé à 52 ans sur une pigmentation, une hépatomégalie (quatre travers de doigt sous le rebord costal), une impuissance sexuelle depuis l'âge de 50 ans, un électrocardiogramme anormal.

Un diabète consomptif apparaît à 53 ans.

Pas d'éthylisme.

Le malade était donneur de sang.

Avant le diagnostic.

Le FS : 282

CL : 68

Il est traité par saignées : après soustraction de 34 litres de sang en quatre ans (soit 17 g de fer). Le test au desféral est encore à 6 mg/24 h. Le FS : 252, la CL : 36

ENQUETE FAMILIALE

Ni diabète, ni consanguinité dans la famille.

La soeur est normale.

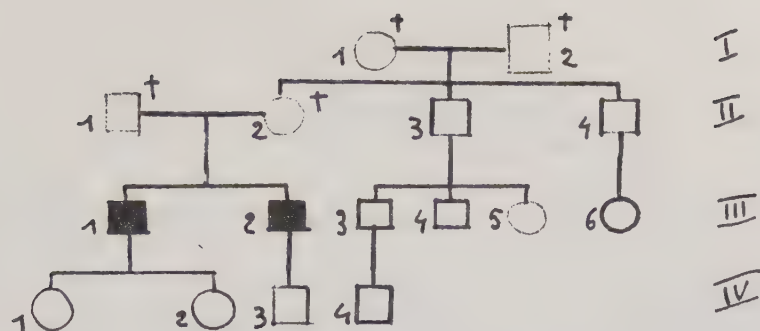
Deux fils et une fille ont des anomalies sériques nettes, surtout deux d'entre eux III_2 et III_3 ; leur test au desféral est légèrement au dessus de la normale 1,3 mg.

Le 4ème enfant est normal.

Tous les enfants sont cliniquement normaux.

Les petits enfants également normaux.

FAMILLE KER...



Prénoms Date de naissance	Résultats FS - CL - CT	Dates	td en mg	Glycémie -GTT (technique)
UIS LE C. oncle 913) II.3	102 - 158 - 260 143 - 123 - 241	6.68 9.68		1g, 30':1,25,60': 1,10_90': 0,87 2 h :0,80_3h: 0,70
SEPH LE C. oncle 921) II.4	210 - 65 - 275 118 - 123 - 241 162 - 78 - 240	8.68 11.68 6.69	1,49 mg	1,11-30':1,32-60': 1,30-90':0,99-120': 0,99 3h : 0,93
DRE Propositus 934) III.1	225 - 15 - 240 224 - 42 - 266 208 - 26 - 234	2.68 4.69	19,9 11 mg	Insuline : 36 unités
RISTIAN frère 939) III.2	355 - 60 - 415 335 - 72 - 406 299 - 42 - 341 230 - 66 - 356	9.68 10.68 5.69 1.70	14,5 19,8	1,15 (1968) 30' : 1,75 1 h : 2 g 90':2,10 2 h : 1,45 3h : 1,1
ORGES LE C.cousin 934) III.3	122 - 135 - 257 112 - 129 - 241 168 - 105 - 273	6.68 7.69 10.69		
RARD LE C.cousin 943) III.4	108 - 230 - 338 102 - 222 - 324 86 - 261 - 347	6.68 7.69 10.69		
SIANE cousine 945) III.5	130 - 207 - 337 140 - 192 - 332 132 - 183 - 315	6.68 9.68 11.68		1,11 30' : 1,32 60':1,30 90':0,99 2 h :0,99 3h: 0,93
NIELLE cousine 952) III.6	130 - 200 - 330 150 - 192 - 342 96 - 239 - 335	8.68 11.68 6.69		
ANINE (1960) IV 1	153 - 131 - 284			
ABELLE (1964)IV 2	106 - 165 - 200			
SCAL (1963) IV.4	146 - 279 - 425			

FAMILLE KER...

ANDRE III₁, né en 1934

Le diagnostic est fait sur un diabète apparu brutalement à l'âge de 33 ans. Il existait depuis l'âge de 26 ans, une asthénie importante. Hépatomégalie et pigmentation étaient connues depuis l'âge de 30 ans.

Le foie déborde de deux travers de doigts, il est légèrement douloureux, dur, lisse. Il n'existe pas de signes d'hypertension portale.

Il boit 1/2 litre de vin par jour.

Les fonctions hépatiques sont normales (BSP 15':35 %)

Les fonctions endocriniennes sont basses 45': 4 %

(17 OH : 2,5) Diminution de la libido.

Electrocardiogramme : les ondes T sont plates.

A la laparoscopie, le foie apparaît très hypertrophié de façon globale. Il est de teinte foncée brune orangé, de consistance normale. La surface est discrètement irrégulière. On trouve un peu d'ascite.

Biopsie du foie

La capsule est épaissie. La coupe intéresse trois nodules hyperplasiques, séparés les uns des autres par des travées fibreuses, englobant quelques canaux biliaires. Les travées scléreuses les hépatocytes et les cellules de Kupffer, sont tatouées d'une grande abondance de pigment ferrique.

C'est l'aspect typique d'une cirrhose bronzée. Pas de stéatose. Pas de lésions dégénératives des cellules hépatiques.

ENQUETE FAMILIALE

Pas de consanguinité.

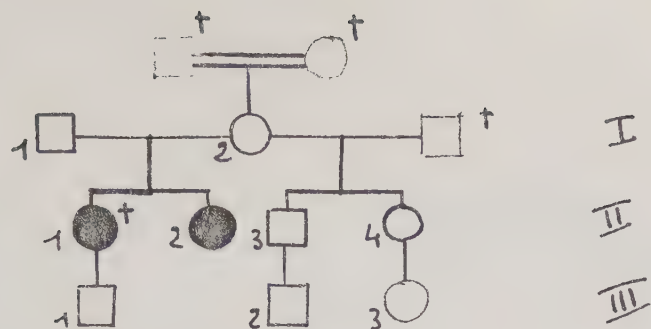
La mère est décédée à 49 ans d'un coma diabétique.

Le père s'est suicidé à 42 ans.

Les deux oncles maternels ont des anomalies sériques, en particulier l'un deux (II_4) dont la capacité latente est très basse (jusqu'à 65) a un TD normal (1,49). Ils sont cliniquement normaux.

Le frère CHRISTIAN III_2 né en 1959 était apparemment sain. On a découvert chez lui une hépochromatose : FS : entre 355 et 290, CL entre 42 et 72, TD entre 14 et 20 mg. Il a un prédiabète.

Les deux filles ont des anomalies sériques.



Noms Date de naissance	Résultats FS - CL - CT	Dates	td en mg	Glycémie GTT (technique)
RI P. père 33) I. 1	190 - 180 - 370 225 - 90 - 315	1955 1966	2 (67)	
JEANNE mère 90) I. 2	200 - 100 - 300 190 - 110 - 300	1955 1966	1,7 (67)	
THE T. soeur 20) II.1	240 225	1950 1952		insuline
NINE F. proposit 25) II.2	270 - 0	1953	10 (1957) 13 (1967)	insuline
CHOU... demi frère 10) II.3	115 - 200 - 315	1967		
EP... demi soeur 13) II.4	125 - 205 - 330	1967		
ARGES T. neveu 45) III.1	140 - 185 - 325 165 - 155 - 320 150 - 110 - 260	1964 4.1966 6. 1966	2,9 (1967)	
CHOU... neveu) III.2	120 - 250 - 370 135 - 240 - 375	7.60 6.1967		

FAMILLE FAU...

JEANINE (II₂)

Le diagnostic est posé à l'âge de 28 ans au cours d'un ictère. (On sait que sa soeur est décédée à l'âge de 33 ans d'une hémochromatose).

Il existe des douleurs abdominales depuis plusieurs années, une aménorrhée secondaire depuis l'âge de 27 ans, une pigmentation, une hépatomégalie importante : debord de cinq travers de doigts.

Un diabète insulino-dépendant.

Le FS : 270 La CL : 0

Aucun signe d'hypertension portal.

Les fonctions hépatiques sont normales.

17 céto : 0,4 mg/24 h

La biopsie hépatique montre une imprégnation importante des cellules hépatiques par le pigment ferreux.

Le TD est à 10 mg/24 heures.

Elle est traitée par saignées mais en quantité très insuffisante.

ENQUETE FAMILIALE

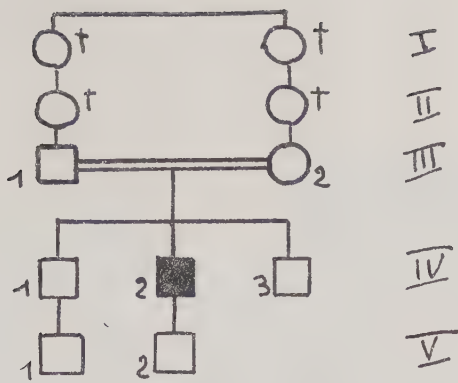
Pas de consanguinité, ni de diabète chez les parents.

Le père I₁ né en 1883 est bien portant. Il a une CL basse, un FS élevé, un TD : 2 mg. La mère I₂ née en 1890 bien portante a aussi un FS élevé une CL basse et un TD : 1,7 mg

MARTHE la soeur II₁ est décédée à 33 ans d'une hémochromatose à forme cardiaque, avec diabète insulino dépendant.

Le demi-frère et la demi-soeur (maternels) sont normaux.

Le fils GEORGES III₁ (1945) a une CL basse, un FS normal et un TD : 2,9 mg. Il est cliniquement normal en dehors d'une petite augmentation du volume du foie.



Prénoms Date de naissance	Résultats FS - CL - CT	Date	Td en mg	Glycémie GTT (technique)
RRE père 12) III 1	après saignée 2 g 190 - 285-475	1.69	1,6	
ISE mère 09) III 2	132 - 191 - 323	1.69		
N frère 42) IV 1	non examiné			
S propositus 37) IV 2	220 - 48 - 268	1.69 3.69	17	3,85 g

FAMILLE FAR...YVES

Le diagnostic d'hémochromatose est affirmé par la clinique, et les données biologiques (fer sérique, capacité latente, test au desféral). Son caractère idiopathique semble certain chez cet homme jeune, sans antécédents pathologiques, non éthylique dont l'hépatomégalie^{est} importante (18 cm) sans signe d'hypertension portale, et les fonctions hépatiques normales. Il n'a pas été pratiqué de ponction biopsie hépatique.

PIERRE

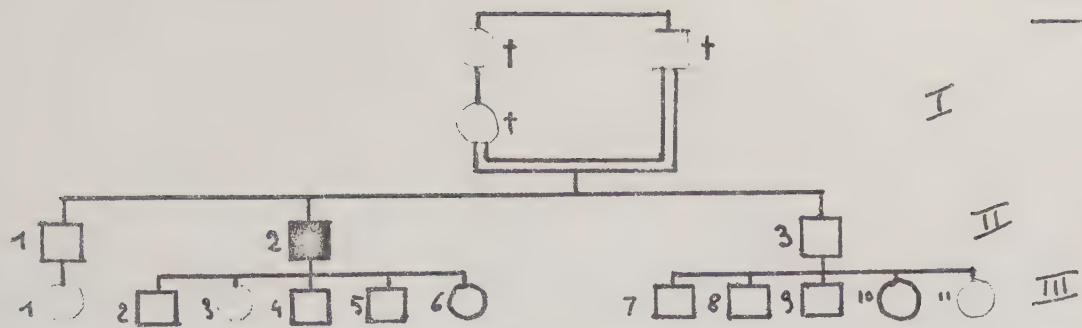
Le père d'YVES a un diabète tardif (46 ans), un gros foie, le reste de l'examen clinique est normal. Le fer sérique élevé, la capacité latente basse (nous n'avons pas ces chiffres). Des soustractions sanguines sont effectuées : quatre litres en quelque temps (?), soit 2 g de fer. Une laparoscopie montre un foie gros et rouille. La ponction biopsie du foie montre l'absence de pigment. Après soustraction de ces deux grammes de fer, le fer sérique est à 190, la capacité latente à 285, le test au desféral à 1,6 mg par 24 heures. Il s'agit non d'une hémochromatose mais d'une surcharge faible.

LOUISE

La mère d'YVES a des chiffres normaux.

Les autres membres de la famille n'ont pas été examinés.

Consanguinité : Les grand mères paternelle et maternelle d'Yves étaient cousines germaines.



Prénoms date de naissance	Résultats FS - CL - CT	Dates	Td en mg	Glycémie GTT (technique)
RE R. frère 05 II.1	175 - 140 - 315 210 - 95 - 305	4.66		
RCEL propositus 07 II.2	196 - 25 - 221		23 (66) 3,5 (68)	
UIS frère 11 II 3	108 -171 - 279			0,76
ES fils 33 III.2	150 - 130 - 280 108 - 195 - 305 115 - 168 - 283	3.66 4.66 5.66		
AIN fils 37 III.4	185 - 130 - 315	7.65		
AN MARIE fils 41 III.5	170 - 115 - 285 105 - 195 - 305	67 10.67		
THERINE fille 45 III.6	80 - 195 - 275	3.67		
AUDE neveu 42 III.7	182 - 168 - 350 196 - 159 - 355	12.65 1.66		
LLES neveu 43 III.8	160 - 177 - 337	1.66		
RISTIAN neveu 46 III.9	122 - 234 - 356	12.65		
ANCOISE nièce 48 III.10	138 - 177 - 315			

FAMILLE ROU..

MARCEL (II₂) né en 1907

Un diabète insulino dépendant apparaît à l'âge 58 ans. Le diagnostic d'hémochromatose n'est posé que deux ans plus tard.

Il existe une pigmentation caractéristique, une hépatomégalie : le foie déborde de quatre travers de doigt sous le rebord costal. L'électrocardiogramme est perturbé (ondes T plates).

Pas d'éthylisme.

Fer sérique : 262 Capacité latente : 21

Il est traité par saignées : la désaturation a été obtenue après soustraction de 42 litres de sang en six ans (21 g de fer) ; elle est entretenue par soustraction de quatre litres de sang (2 g de fer) par an. Actuellement FS : 90, CL : 200

ENQUETE FAMILIALE

Le père et la mère de Marcel sont entre eux oncle et nièce. Ils sont décédés à 71ans.

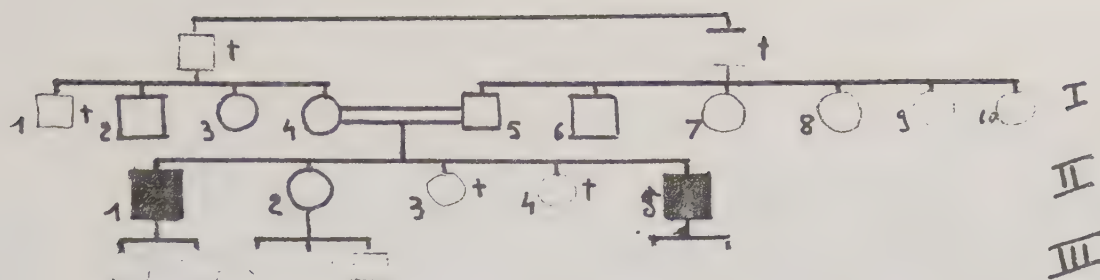
Le frère RENE (1905) a des anomalies sériques.

Il ne s'est pas soumis au test au desféral.

L'autre frère est normal.

Les trois fils ont des anomalies sériques modérées.

Une fille est normale, l'autre n'a pas été vue.



Prénom date de naissance	Résultats FS - CL - CT	Date	td en mg	Glycémie GTT (technique)
EUGENE (1901) 2	156-132-288	9.69		1,68 (11/69) ortho-tol.
ARIE LOUISE (1895) I 3	153 - 144 - 297 170 - 156 - 326 154 - 177 - 331	9.69 11.69 1.70		1,30 (1.70) ortho tol 1,20 (1.70) " avec traitement
EUGENIE (1887) 4	108 - 189 - 297	9.69		2,00 (sous gluci- doral)
AMILLE (1895) . 5	101 - 204 - 305	11.69		
LOUIS (1899) .6	191 - 165 - 356 204 - 129 - 333 163 - 174 - 337	10.69 11.69 1.70		1,16 (10.69) sous 0,9 (11.69) gluci- doral
CEMIE I.9				0,90 (4.69) 0,90 (9.69)
ALBERT proposit. (1921) II 1	236 - 30 - 266	6.69	22,0	insuline 50 U
LICE soeur (1923) II 2	244 - 54 - 298 227 - 18 - 245	9.69	1,97	0,88 (10.69) HGP: 0,96, 1,62-1,68- 1,30- 0,80 (10.69)
ANIEL frère (1943) II 5	222 - 48 - 270 222 - 15 - 237 206 - 21 - 237	9.69 11.69 12.69	10,9	0,97 HGP : 0,97 1,45, 0,99 -0,93 1,0 (12.69)

les enfants n'ont pas été examinés.

FAMILLE MAN...

ALBERT (III₁) 1921

Est hospitalisé à l'âge de 48 ans pour un diabète
consomptif d'apparition brutale, très instable.

Teint gris, impuissance depuis un an, hépatomégalie (17 cm
sur la ligne médioclaviculaire), dure et lisse.

Le coeur est cliniquement normal mais il existe des pertur-
bations électriques à type de microvoltage et aplatissement
des ondes T à l'E.C.G.

Laparoscopie : L'hypertrophie du foie est effectivement globale
portant sur les deux lobes ; cette hypertrophie est très
importante et l'échancrure mesure quelques centimètres. La sur-
face du foie est semblable des deux côtés. Cette surface est
très modifiée par des incisures assez nombreuses qui, en quelques
sorte, ravinant la surface du foie. On ne peut pas distinguer
franchement des lésions nodulaires. On note, en revanche, un
réseau de capsulite ponctuée pas très intense, mais indiscutable.
La coloration du foie est sombre et même rouille. Le bord
antérieur est mince, il est ferme mais pas tellement.

Le ligament est vu : il n'est pas hypervascularisé

La rate n'a pas été vue

La vésicule n'a pas été vue

La cavité péritonéale est normale et il n'y a pas d'ascite.

Ponction biopsie : Ces fragments de parenchyme hépatique
sont le siège d'une sclérose importante, mutilante, isolant
des nodules de taille variable. Cette sclérose comprend de
nombreux néocanalicules biliaires tandis que les hépatocytes
ne présentent que peu d'altérations nucléaires ; quelques
très rares îlots de stéatose macrovésiculaire sont décelables.
Le fait majeur est représenté par une hépatosidérose très
importante objectivable tant aux colorations trichromiques qu'à
la coloration de Perls. Cette surcharge ferrique s'étend dans

les cytoplasmes hépatocytaires, dans les cellules de Kupffer dans la sclérose et même dans l'épithélium de revêtement des canalicules biliaires

Conclusion : Hémochromatose idiopathique diffuse avec cirrhose constituée ; le peu d'altérations hépatocytaires associées, la discrétion de la stéatose plaident en faveur d'une étiologie primitive.

Traitement : Insuline 60 unités, Androtardyl, saignées de 400 g par semaine.

Enquête familiale

Consanguinité : le père et la mère d'ALBERT sont cousins germains

Diabète

- la mère d'ALBERT ainsi que les deux frères et la soeur de celle-ci sont diabétiques (traités par antidiabétiques oraux)

- du côté paternel existe aussi un oncle diabétique.

Parmi les oncles et tantes du malade, trois ont été examinés. Ils ont une capacité latente moyennement abaissée.

- Le père bien portant, FS et CL sont normaux

- la mère a une tuberculose pulmonaire et une ascite (dite tuberculeuse ?) sans hépatomégalie. Son teint est normal. FS et CL sont normaux. Son diabète est équilibré par du glucido-ral.

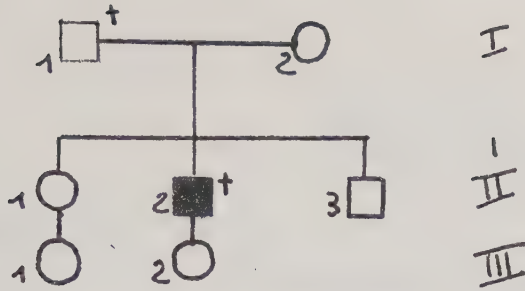
Fratricie

- ALICE (II₂), née en 1923, âgée de 46 ans lors de l'examen : teint normal, foie normal, bien réglée. Son fer sérique est élevé, la sidérophiline presque entièrement saturée. Le td montre une élimination faible de 2 mg/24 heures l'hyperglycémie provoquée est du type prédiabétique.

mariée, trois enfants.

- DANIEL (II₃) 1943 (26 ans lors de l'examen) :
teint bronzé, maigre, hépatomégalie modérée : deux travers
de doigt sous le rebord costal. En bonne santé apparente.
Boit très peu de vin. Marié, deux enfants non examinés.
FS : 220, CL : 15 à 50, td : 11 mg/24 h
170 H : 4,1 mg HGP : normale
Il est traité par DESFERAL intra musculaire 1 g/ 24 h et
une saignée hebdomadaire de 400 g.

Enfants : les deux enfants du Propositus n'ont pas été
examinés.



Prénoms Date de naissance	Résultats FS - CL - CT	Dates	Td en mg	Glycémie GTT (technique)
ECILE (mère) 1897 I.2	a refusé			
ÉLÉONORE AUG...sœur 1924 II.1	124 - 210 - 334			0,78 g/l
ASTON propositus 1933 II.2	245			
ROGER frère 1937 II.3	130 - 165 - 295 120 - 177 - 297	2.70 4.70		0,88 0,90
ÉLÉONORE fille du P 1957 III.1	192 - 222 - 414	4.70		0,75 (N : 0,70)
LOUISETTE nièce III.2	70 - 285 - 355	3.70		

FAMILLE JEG...GASTON (II₂) 1933

Le diagnostic d'hémochromatose est porté à l'âge de 27 ans sur : diabète consomptif (amaigrissement de dix kilos) insulino dépendant, mélanodermie, asthénie sexuelle, gros foie douloureux (débord de un travers de main)

- Les tests hépatiques sont normaux :
- les 17 céto : 5,5 mg
- les 17 OH : 3,7 mg.

Le décès survient deux ans plus tard.

ENQUETE FAMILIALE

Pas de consanguinité.

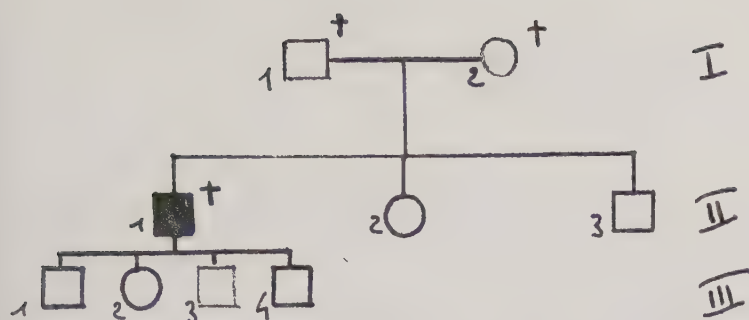
Le père a été tué à la guerre.

La mère âgée de 73 ans est en bonne santé. Elle ne s'est pas soumise aux examens.

L'oncle paternel est décédé à la suite d'un coma diabétique.

Le frère et la soeur de GASTON sont normaux.

Sa fille a un fer sérique élevé, une capacité latente normale.



Prénoms date de naissance	Résultats FS - CL - CT	Dates	Td en mg	Glycémie GTT (technique)
Parents non examinés				
ORE Propositus II 1				
ARTHE R. Soeur II.2	260 - 42 - 302 252 - 90 - 342	6.69 9.69	2,87(10.69) 2,96(11.69)	
JURICE frère II.3				
AN MARIE fils 33 III. 1	120 - 192 - 312 98 - 183 - 281 123 - 252 - 375	7.69 3.69 6.69		
CHELE fille 36 III.2	84 - 252 - 336 108 - 201 - 309	3.70		
AN FRANCOIS fils 47 III.4	194 - 150 - 344 160 - 129 - 289 100 - 213 - 313	1.69 3.69 6.69		

FAMILLE PET...

ANDRE (II₁) né en 1905

Hémochromatose diagnostiquée à l'âge de
53 ans sur une hépatomégalie importante et pigmentation.

Pas de diabète.

Pas d'éthylisme.

La ponction biopsie hépatique confirme le
diagnostic : cirrhose pigmentaire.

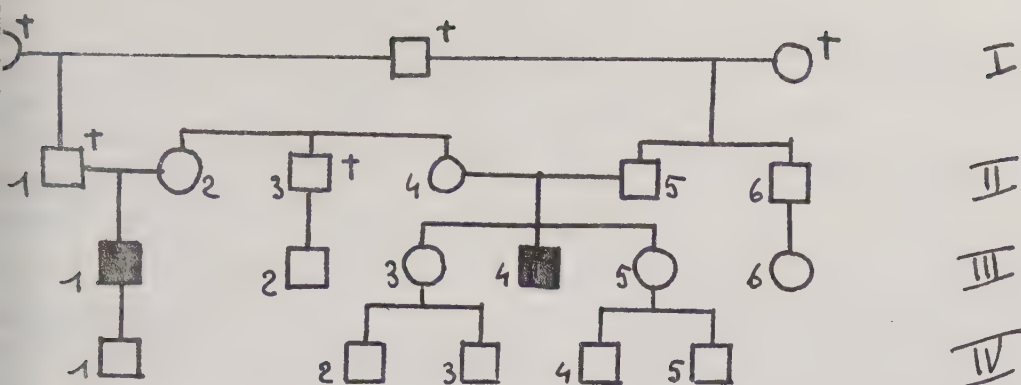
ENQUETE FAMILIALE

On ne connaît pas la cause du décès des parents.

MARTHE (II₂) la soeur, 60 ans, a un fer sérique
à 256 et une capacité latente à 66, le test au desféral a 3 mg
signe une surcharge faible. Elle est cliniquement normale.

Le frère n'a pas été vu.

Sur les trois enfants, un fils a de légères
anomalies sériques. Tous sont cliniquement normaux.



Prénoms Date de naissance	Résultats FS - CL - CT	Dates	Td en mg	Glycémie GTT (technique)
UISE (tante) 2	130 - 115 - 245	1.67		
RIA (mère) 02 II 4	146 - 219 - 365	6.66		
OSPER (père) 99 II 5				
ON (cousin) 24 III 1	270 - 50 - 320 250 - 60 - 310 240 - 35 - 275	6.68	12,35	0,89 30':1,42 60':1,03 90':0,65 120':0,69 180:0,70
EL (cousin) 44 (III 2)	140 - 160 - 300	5.67		
NA L. (soeur) 24 III 3	184 - 120 - 304	4.70		
ERRE (propositus) 32 (III 4)	275 - 0 250 - 10 260 - 27	10.68	16,5 après 17 g de fer enlevé 15,2	0,88, 30': 1,04 60': 0,96-90':0,88 (1.67)
ANNE L soeur 36 III 5	266 - 69			
SPI.. cousine III 6	125- 325 - 450			
AN FRANCOIS veuf 1953 IV 1	170 - 80 - 250 140 - 120 - 250 200 - 65 - 265	1;67 2.67 3.67 4.67	1,68	

JEAN PIERRE L .. devenu 1948 IV 2	104 - 186 - 290	4.70		
DOMINIQUE L.. devenu 1954 IV 3	116 - 225 - 341	4.70		
FREDERICK L.. devenu 1960 IV 4	162 - 177			
STEPHANE L.. devenu 1964 IV 5	162 - 168			

FAMILLE NOU...

PIERRE (III₄) né en 1932.

Le diagnostic est posé à l'âge de 28 ans sur une impotence sexuelle, une pigmentation intense, une hépatomégalie importante. Il n'existe pas de diabète. Aucun éthylisme.

FS : 275 CL : 0

La ponction biopsie confirme le diagnostic.

ENQUETE FAMILIALE

Pas de consanguinité entre les parents. Pas de diabète dans la famille.

Les parents sont normaux.

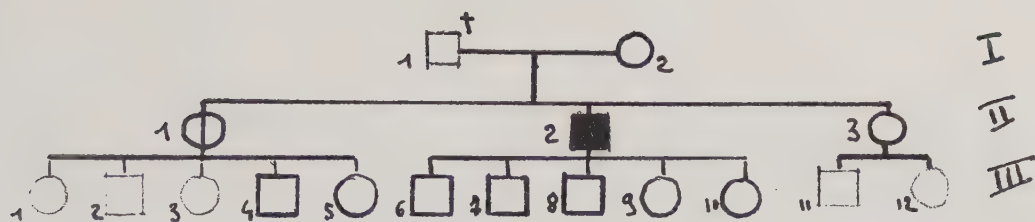
Les deux soeurs ont des anomalies sériques; elles sont cliniquement normales, elles ne sont pas soumises au TD.

LEON (III₁) est cousin de PIERRE à double titre : leurs mères sont soeurs, leurs pères demi-frères.

On a découvert chez lui une hémochromatose :
FS : 270, CL : 50 TD : 12 mg. Il est traité par saignées.

La mère de LEON a une CL basse, son père est mort d'un cancer du foie. Son fils Jean François a un FS élevé, une CL basse, son TD légèrement supérieur à la normale : 1,7 mg. Il est cliniquement normal.

Famille POU...



Prénoms date de nais- sance	Résultats FS - CL - CT	Dates	Td en mg	Glycémie GTT (technique)
Parents non examinés				
QUERETTE soeur 1920 II.1	122 - 233 - 355	5.68		1,17 (1968) 1,02 (11.1969)
ROBERT Propositus 1924 II.2	200 - 11 - 211			
MACQUELINE V. soeur 1930 II.3				1,30
MICHEL neveu 1952 III.4	216 - 111 - 327 266 - 51 - 317	5.68 4.70		
CATHERINE nièce 1958 III.5	134 - 245 - 380	5.68		
BERNARD fils 1948 III.7	232 - 80 - 312	5.68		
BERNARD fils 1953 III.8	192 - 176 - 368	5.68		
ROSETTE fille 1956 III.9	146 - 173 - 319	5.68		
ADINE fille 1960 III.10	144.226 - 370	5.68		

FAMILLE POU...

ROBERT II₂ né en 1924

Un diabète consomptif insulino-dépendant apparaît à 36 ans.

Le diagnostic d'hémochromatose n'est posé que trois ans plus tard sur une hépatomégalie importante (17 cm sur la ligne médioclaviculaire).

La ponction biopsie hépatique confirme le diagnostic.

ENQUETE FAMILIALE

Le père est décédé au cours d'un coma diabétique. Le diabète était apparu à l'âge de 60 ans.

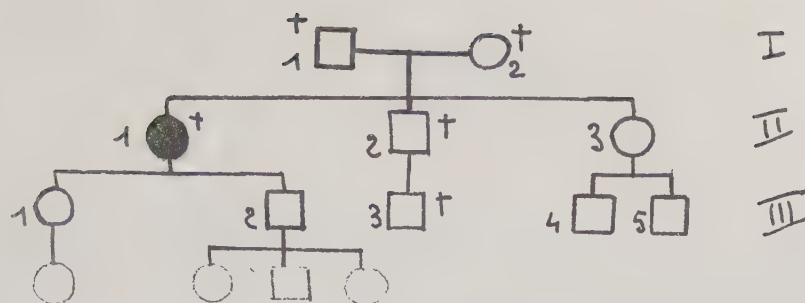
La mère n'a pas été vue, elle est dite bien portante.

L'une des deux soeurs est diabétique. Nous n'avons pas pu l'examiner. L'autre est normale.

Le fils de cette dernière (MICHEL III₄, 16 ans) a des anomalies sériques importantes, il est cliniquement normal et n'a pas été soumis au test au desféral.

Les enfants du proposant ont tous été examinés sauf un.

Un fils et deux filles sont normaux. Un fils SERGE III₇, 20 ans, a un fer sérique à 232, une capacité latente 80. Il est cliniquement normal et ne s'est pas soumis au test au desféral.



Prénom date de naissance	Résultats FS - CL - CT	Date	td en mg	Glycémie GTT (technique)
Père (I 1)				
Mère (I 2)				
YVONNE propositus (1903) II 1	220 - 40 - 360	1966		
GEORGES frère () II 2				
MARCELLE soeur (1908) II 3	108 - 207- 315 138 - 213- 351 134 - 189- 323	2.69 4.69 5.69		
AULETTE G. fille (1929) II 1	40 - 260- 300 173 - 230- 403 132 - 286- 418 88 - 282- 370	5.67 10.67 12.67 1.69		
ROBERT LE M. fils (1931) II 2	173 - 153- 326 227 - 86 - 313 180 - 142- 322 168 - 150- 318	10.67 12.67 1.68 4.69	1,1	
JE L. neveu (1940) III 4	212 - 207- 419 138 - 267- 405 194 - 189- 383	2.69 4.69 5.69		
NIS ALAIN neveu (1934) III 5	154 - 131- 285	6.69		

FAMILLE LE M...

YVONNE (II₁) 1903

Est hospitalisée à 63 ans pour hépatomégalie, pigmentation, amaigrissement. Ce tableau clinique, le FS à 220, la saturation à 84 %, l'absence d'intoxication éthylique font penser qu'il s'agit d'une hémochromatose idiopathique familiale.

Fonctions hépatiques peu touchées : bilirubine 2 mg/l, transaminases : 8 à 11 unités, cholestérol : 2,00 g/l (estérifié : 1,45 g/l E/T : 0,73), protides : 73 g/l (serine : 43 g - globuline 30 g) électrophorèse : sub-normale, prothrombine : 58 %, coagulation normale, rétention de la BSP : 13 % à la 15e minute, 1 % à la 45e minute.

Ponction biopsie : le petit fragment fixé au Bouin conserve une structure trabéculaire assez régulière, mais paraît mutilé par des bandes de sclérose assez épaisses. Le fait essentiel est que les cellules mésenchymateuses contiennent une quantité absolument considérable de pigments brunâtres agencés en grosses mottes réfringentes et qui sont colorées de façon très intense par le Perls.

Cette surcharge pigmentaire est si considérable que les fragments sont entièrement bleus. Malheureusement, on analyse mal les structures cellulaires car ces tous petits fragments ont subi une rétraction. Il s'agit donc manifestement d'une hémochromatose idiopathique avec surcharge ferrique considérable et très probablement cirrhose constituée.

L'hémochromatose ne semble pas avoir affecté d'autres viscères :
 coeur : normal cliniquement, radiologiquement, électriquement
 pancréas : épreuve d'hyperglycémie provoquée normale
 surrénales : bonne réponse des 11 hydroxystéroïdes au test de Thorre, montée de 3,3 à 11,2 mg/24 h
 gastro biopsie : gastrite atrophique avec début de métaplasie colique. La coloration de Turnbull permet de mettre en évidence de nombreuses granulations parfois fines, parfois groupées en

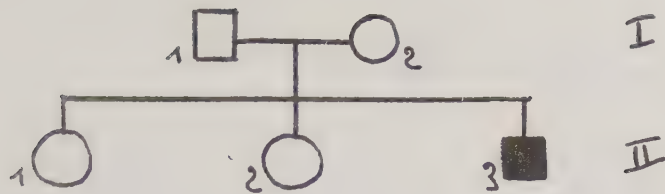
en mottes portant électivement sur le parenchyme glandulaire.

Enquête familiale

Consanguinité : aucune

Diabète : aucun dans la famille

- Le père est décédé à 30 ans d'un cancer du foie.
- La mère est décédée à 72 ans ; elle avait un ulcère gastrique.
- Deux soeurs et un frère sont morts jeunes
- une soeur MARCELLE âgée de 60 ans a pu être examinée, elle est normale mais ses deux fils ont des anomalies sériques :
RENE (29ans) : fer sérique élevé, capacité latente normale
ALAIN (35 ans) : capacité latente abaissée.
- Les enfants du Propositus YVONNE ont été examinés :
PAULETTE (32 ans) : normale
ROBERT : cliniquement normal, a un fer sérique en moyenne à 200 et sa capacité latente oscille entre 90 et 150. Le test au desferal : 1,1 mg/24 heures est normal.



Prénoms Date naissance	Résultats FS - CL - CT	Dates	Td en mg	Glycémie GTT (technique)
KS père 9 I.1	126 - 135 - 311	3.70		0,84
THE mère 5 I.2	156 - 129 - 285	3.70		0,83
EE soeur	non examinée			
ANNE B.sœur 9 II.2	106 - 245 - 351	4.70	0,6	
propositus 0 II. 3	340 - 33 - 373	12.69 2.70	 17,2	1 g (10.69) 1,20 30' : 2.10 60':285 ; 90':2,90 120': 230;150': 1,70 180' : 1,20

FAMILLE THO...

GUY II₃, né en 1930

Asthénie physique depuis dix ans. Perte de la libido à l'âge de 35 ans.

Le diagnostic est fait à l'occasion de troubles digestifs à 39 ans. On découvre une hépatomégalie discrète une pigmentation ; l'ECG est modifié : micro voltages, T inversé en V₁, V₂, V₃.

Pas de diabète mais hyperglycémie provoquée de type diabétique.

Aucun éthylisme.

FS 340 CL 33 Test au desféral : 17 mg.

Traitement par saignées.

Pas de diabète dans la famille

Pas de consanguinité

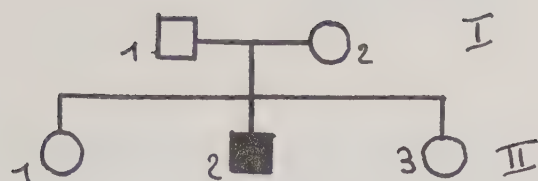
ENQUETE FAMILIALE

Les parents, cliniquement normaux, ont une capacité latente moyennement abaissée.

La soeur SUZANNE (II₂) est normale. Malgré des dosages de fer sérique normaux (FS 106, CL 245) elle s'est prêtée au test au desféral qui est normal à 0,6 mg/24 h

L'autre soeur n'a pas été vue.

Le malade n'a pas d'enfant.



Prénoms date de naissance	Résultats FS - CL - CT	Dates	Td en mg	Glycémie GTT (technique)
JUNO père 03 I.1	118 - 182 - 300			
SINE mère 00 I.2	185 - 225 - 410			
GELE sœur 31 II.1				
CHARLES propositus 33 II.2	320 - 50 - 370	11.66	10,6	1 g 30' : 1,43 60' : 1,32 90' : 1,12 120' : 1,15
ETTE sœur 37 III.3	188 - 162 - 350 234 - 130 - 363	2.66 3.67		

FAMILLE MOR...

CHARLES (II₂) né en 1933

Le diagnostic est posé sur impotence sexuelle
à 30 ans, douleurs articulaires, hépatomégalie, pigmentation.

Absence d'éthylisme.

Pas de diabète

FS : 320, CL : 50 test au desféral : 10,6 mg

Il est traité par saignées.

ENQUETE FAMILIALE

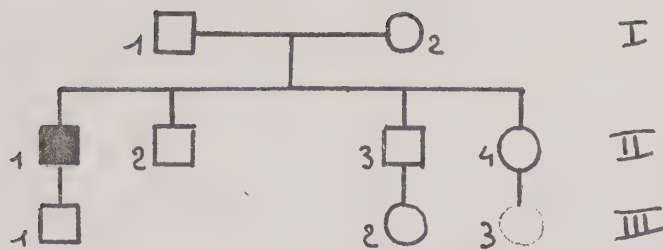
Pas de diabète ni de consanguinité dans la
famille.

Les parents sont normaux.

ODETTE (II₃) la soeur, est cliniquement normale
mais elle a un fer sérique élevé.

L'autre soeur n'a pas été vue.

Le proposant n'a pas d'enfant.



Prénoms date de naissance	Résultats FS - CL - CT	Dates	Td en mg	Glycémie GTT (technique)
NE père 91 I.1	82 - 169 - 250			
NRIETTE mère 94 I.2	130 - 150 - 280			
BRIEL propositus II.1	286 - 58 - 344	1.68 9.68	13 mg 11 mg	1,16 30': 240 60' : 2,18 120' : 0,90 3 h : 0,86
NE frère 21 II.2	185 - 130 - 315 172 - 165 - 337	10.68 11.68		
CIEN frère 25 II.3	280 - 45 - 325			
RCELLE soeur 27 II.4	268 - 100 - 368			
RARD fils 47 III.1	124 - 183 - 307			
CQUELINE nièce 45 III.2	125 - 200 - 325	10.68		

FAMILLE ROU ...

GABRIEL 1921 (II₁)

Diagnostic à 47 ans sur asthénie physique et sexuelle, hépatomégalie, prédiabète.

Fer sérique élevé, capacité latente basse, test au desféral : 13 mg/24 h.

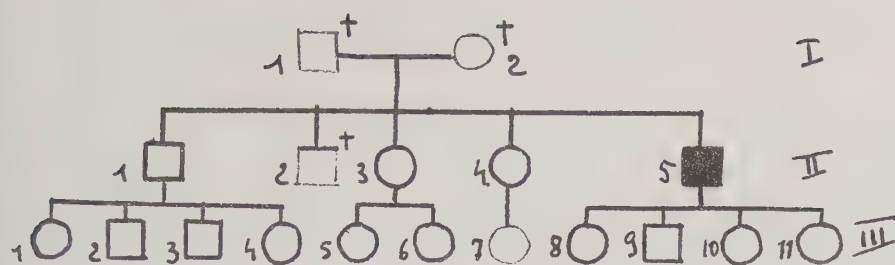
Il est traité par saignées.

ENQUETE FAMILIALE

Les deux frères et la soeur ont des anomalies sériques.

LUCIEN (II₃) en particulier à : un FS : 280, une CL : 45. Il est éthylique et ne s'est pas soumis au test au desféral.

Le fils du proposant est normal.



Prénoms Date de naissance	Résultats FS - CL - CT	Dates	Td en mg	Glycémie GTT (technique)
ENRI frère 1913 II.1	144 - 234 - 378 174 - 204 - 378 158 - 219 - 377	5.66 7.66 10.66		
OUISE soeur 1915 II.3	104 - 183 - 287 204 - 99 - 303 140 - 192 - 332	4.66 6.66 7.66		
ENISE soeur 1916 II.4	240 - 152 - 392 124 - 183 - 313	5.66 10.66		
GEORGES proposit. 1926 II.5	saignées : 3,65g 360 - 35 - 395 315 - 120 - 435	3.66 9.67	12,7 mg Saignées: 13 g fer 3,8	1,16 ; 30':2,08 60':250; 90': 2 120':1,20; 150':0,8 3 h : 0,80 (4.66)
OSIANE nièce 1938 III.1	184 - 141 - 325 140 - 333 - 473	7.66 10.66		
ROBERT neveu 1945 III.2	238 - 216 - 454 184 - 267 - 451 104 - 336 - 440	5.66 7.66 10.66		
PIERRE neveu 1950 III.3	116 - 257 - 413 242 - 216 - 458	5.66 7.66		
ANNE nièce 1952 III.4	156 - 246 - 402 190 - 240 - 430 218 - 201 - 409	5.66 7.66 11.66		
ANNICK neveu 1958 III.5	130 - 318 - 448	11.66		
ACQUELINE nièce 1937 III.6	57 - 312 - 364	4.66		
LORENCE fille 1954 III.8	128 - 198 - 326	4.70		

JEAN FRANCOIS fils 956 III.9	100 - 195 - 295	4.70		
LISABETH fille 957 III.10	176 - 210 - 386	4.70		
DILE fille 961 III.11	112 - 183 - 295	4.70		

FAMILLE VAN...

GEORGES (II₅) né en 1926

Le diagnostic est posé à l'âge de 40 ans sur une hépatomégalie et une mélanodermie associées à une asthénie physique et sexuelle, et à une polyarthropathie existant depuis plusieurs années.

Un diabète apparaît à la suite d'un traitement cortisonique prescrit en raison des douleurs articulaires. Il n'existe pas d'intoxication éthylique.

Le premier test au desféral donne une élimination de 12,7 mg/24 heures.

Un traitement par saignées est entrepris. Après sous-traction de 26 litres de sang (= 13 g de fer) le test au desféral est ramené à 3,8 mg/24 heures.

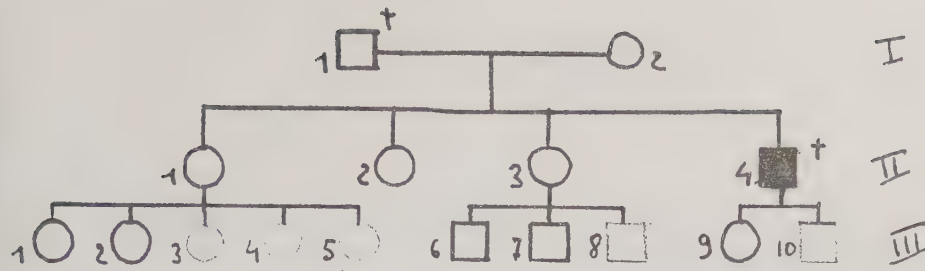
ENQUETE FAMILIALE

Pas de diabète dans la famille

Pas de consanguinité.

Le père est mort de tuberculose pulmonaire, la mère est décédée à la suite d'un cancer.

Les deux soeurs ont des anomalies sériques modérées. Elles sont cliniquement normales. Le frère et les enfants sont normaux.



Prénoms date de naissance	Résultats FS - CL - CT	Dates	Td en mg	Glycémie GTT (technique)
UIS père 92 I.1	110 - 190 - 300 110 - 215 - 325 200 - 110 - 310	10.66 2.67 5.67		
NEE mère 93 I.2	110 - 180 - 290 100 - 190 - 290 125 - 165 - 290	10.60 2.67 5.67		1 g (10.68) (N : 08 à 110)
CHELINEB. soeur 18 II.1	180 - 111 - 290 150 - 125 - 274 140 - 130 - 270	10.66 9.67 5.67		0,77 30':1,06 90':1,24; 2h : 1,50 2h30:1,08; 3h; 0,75
QUELINE soeur 20 II.2	205 - 130 - 335 230 - 80 - 310 200 - 95 - 295 235 - 66	5.66 6.66 9.66 4.70	1,5	0,88; 30':1,18 60':1,00 ; 90':0,84 2h:1,02; 2h30:0,78 3 h : 0,72
ENE soeur 22 II.3	205 - 115 - 320 185 - 125 - 310 130 - 130 - 260	10.66 2.67 7.67		0,97 ; 30':1,47 60':1,34; 90':0,91 (10.68)
EE propositus 23 II.4				
RIE ANNICK nièce 39 III.1	162 - 156 169 - 220	6.66 10.66		
LE nièce 47 III.2	145 - 198 - 343 101 - 234 - 335	5.69 4.70		
MINIQUE neveu 50 III.6	155 - 180 - 335 140 - 215 - 350 130 - 130 - 260	.66 66 66		
CHEL neveu 53 III.7	160 - 170 - 330 160 - 165 - 325 145 - 150 - 295	66 66 66		
ETTE D. Fille 47 III.9	135 - 145 - 275 153 - 288 - 440 98 - 185 - 283	5.67 10.67 4.69		

FAMILLE LEC...

RENE II₄ né en 1929

Un diabète consomptif insulino-dépendant apparaît brusquement à l'âge de 39 ans. Le diagnostic d'hémochromatose est alors posé sur les données cliniques et confirmé par la laparoscopie et la ponction biopsie hépatique.

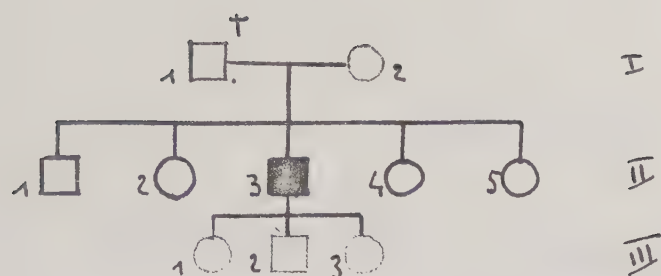
Il n'existe aucun éthylisme.

ENQUETE FAMILIALE

Aucun diabète connu, pas de consanguinité.

Tous les membres de la famille sont cliniquement normaux.

Le père et les deux soeurs ont des anomalies sériques modérées. JACQUELINE (II₂) une soeur, dont les anomalies sériques sont plus nettes a un test au desféral normal.



Prénoms Date de naissance	Résultats FS - CL - CT	Dates	Td en mg	Glycémie GTT (techniques)
ents non examinés				
IN Propositus 5 II.3	264 - 75 - 339 264 - 36 - 300	10.68 11.68	Après sai- gnées 11 g 7 mg	0,98 30' : 1,76 60' : 1,60 90' : 1,30 120' : 1,20 150' : 0,80 (1968)
UIS frère 20 II.1	184 - 138 254 - 117 153 - 158	1967 1968		2,10 (1968)
EXIA soeur 23 II.2	268 - 80 276 - 86 242 - 89	1967 1968		2,45 (1968)
NICK soeur 33 II.4	135 - 130 162 - 126		1,32	0,94 30' : 1,26 60' : 1,26 90' : 1,14 2 h : 0,93 2h30 : 0,62
NE MARIE soeur 39 II.5	140 - 170			

FAMILLE MOR...

ALAIN (II₃) 1925

Depuis l'âge de 30 ans, douleurs de l'hypocondre droit, vomissements bilieux, diarrhées. Puis amaigrissement et asthénie physique et sexuelle.

Pas de diabète, teint grisâtre, hépatomégalie, (16 cm sur la ligne médio-claviculaire), dure douloureuse. Pas de signe de circulation collatérale.

Les fonctions hépatiques sont normales.

Les fonctions endocrines diminuées :

17 céto : 4,75 mg/24 h

17 OH : 0,85 mg/24 h

La laparoscopie (1965) montre : un foie d'aspect scléreux, cirrhose certaine, de couleur foncée.

Biopsie hépatique

1°) Cirrhose qui "annule" le parenchyme du tissu scléreux dense, souvent collagène, parcouru au niveau des espaces portés par un infiltrat monocytaire et quelques néocanaux biliaires.

Les canalicules biliaires principaux sont normaux de même que les éléments vasculaires des espaces portes.

2°) Pigmentation très importante : grains bruns ou volumineuses mottes : dans tous les hépatocytes dont certains sont volumineux et ont un cytoplasme clair en voie de dégénérescence.

Pigment aussi dans les cellules de Kupffer, l'endothel des vaisseaux, les cellules épithéliales des canaux biliaires, la sclérose.

Biopsie de la muqueuse gastrique

Pigment dans la partie profonde de la muqueuse antrale, et dans les cellules des glandes pyloriques : Turnbull positif.

Chorion épaissi par un infiltrat lympho plasmocytaire.

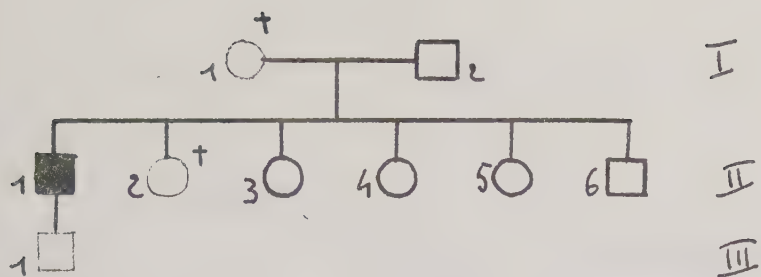
ENQUETE FAMILIALE

Le père est décédé d'une cirrhose éthylique à 48 ans. .

La mère bien portante, ne s'est pas soumise aux examens.

Le frère LOUIS et deux soeurs ALEXIA et ANNIE, cliniquement normaux ont une capacité latente basse. Leur TD est légèrement supérieur à la normale. L'autre soeur est normale.

Les enfants n'ont pas été examinés.



Prénoms Date de naissance	Résultats de FS - CL - CT	Date	td en mg	Glycémie GTT (technique)
LOMENE mère				
EN père	134 - 129 - 263	3.70		0,94 -3.70)
ISE proposit. II 1	220 - 57 - 277	I.70	17 (3.70)	Insuline 76 u
ONE soeur II 3	163 - 264 - 427	3.70		
NE soeur II 4	227 - 69 - 296 240 - 69 - 308	3.70 4.70	2,0	0,90 (3.70) N:1g
EE soeur II 5	131 - 207 -338	3.70		0,90 (3.70) n :1g
NCIS frère II 6	197 - 222 - 419	3.70		0,85 (3.70) N: 1g

Les enfants n'ont pas été examinés.

FAMILLE FON ...

AMBROISE né en 1921

Dans ses antécédents on note un paludisme et une obésité (103 kg/1 m 72 en 1964).

Boit peu de vin ; a bu 1 litre et demi de bière par jour.

Diabète consomptif apparu en 1964 (45 ans) avec teint gris, hépatomégalie importante (debord de quatre travers de doigt) ferme.

Impuissance avec atrophie testiculaire et dépilation axillaire (17 céto : 5,4 17 α OH : 4,9) (test à lamétapirone : pas de réponse, test de thorn fortement positif)

Fonctions hépatiques : taux de prothrombine : 65 %, protides totaux 76, albumine : 36, globuline : 40 (α_1 α_2 : 10, β : 17 γ : 17)

Ponction biopsie hépatique : « Ces petits fragments de parenchyme hépatique présentent un aspect de cirrhose micro-nodulaire.

La sclérose est abondante, annulaire, bien délimitée, peu inflammatoire, peu dense. Elle contient quelques néo-canalicules biliaires, le parenchyme forme des nodules de petite taille avec un aspect net régénératif : la charge glycogénique est modérée, la coloration de Perls permet de mettre en évidence une très grande abondance de pigments ferriques dans les hépatocytes les cellules de Kupffer, les cellules des canaux biliaires et dans la sclérose en petites masses isolées.

On a donc ici un aspect de cirrhose constituée, très largement pigmentée, c'est l'image d'une hémochromatose, dont le caractère primitif pourrait être éventuellement affirmé par une biopsie gastrique. »

Le Fer sérique est élevé entre 200 et 300

Un traitement par saignées est institué en février 1967 (on ignore le volume exact des soustractions effectuées entre 1967 et 1970)

En janvier 1970 : FS : 220, CL : 57 td : 17 mg/24 h

Au total l'hémochromatose est certaine, son caractère idiopathique doit être discuté : en effet il existe une discrète intoxication alcoolique et une légère altération des fonctions hépatiques. Mais plaident en faveur du caractère idiopathique l'absence d'hypertension portale, le caractère micronodulaire de la cirrhose, l'absence de stéatose, l'importance de la surcharge (abondance du pigment à la PBH + hépatomégalie + td)

Enquête familiale

Pas de consanguinité

Pas de diabète dans la famille

Parents :

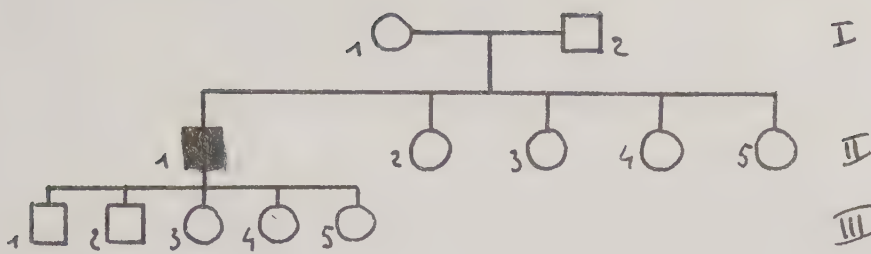
- la mère est décédée à 44 ans d'un cancer du sein
- le père (I₈) est cliniquement normal. Son fer sérique est normal, la capacité latente abaissée (à 130)

Fratricie :

Trois soeurs et un frère ont été examinés. L'examen clinique est normal. Une soeur Yvonne (II₄) 44 ans, normalement réglée a un fer sérique élevé, une capacité latente basse (69), un td à 2 mg/24 h : correspond à une surcharge faible. Elle sera revue tous les ans.

Les autres ont des chiffres normaux

Le Fils n'a jamais été examiné.



Noms Date de naissance	Résultats FS - CL - CT	Date	td en mg	Glycémie GTT (technique)
NIENNE mère (1903) I 1	120 - 225 - 345			0,80
DINAND père (1900) I 2	130 - 249 - 385	5.67		
YVES propositus (1925) II 1	266 - 40 - 306 saignées 11 g en deux ans 232 - 83 - 315	1966 1968	18 9	1,20 - 1,50 - 1,30 1,35 - 1,30 - 1,20 (HGP 8.66)
JOINETTE soeur (1927) II 2	107 - 207 - 314 158 - 189 - 348	6.67 1.69		
BEVIEVE (soeur) (1933) II.3	148 - 222 - 370 101 - 258 - 357 175 - 225 - 401	6.67 1.67 1.69		
ANNE (soeur) (1936) II 4	126 - 77 - 203 154 - 120 - 274			
COLE (soeur) (1945) II 5	129 - 198 - 327 144 - 222 - 366 109 - 195 - 304	1.67 1.69 5.69		
WILLIAM (fils) (1948) III 1	129 - 198 - 327 129 - 207 - 336 130 - 246 - 376	1.67 12.67 6.68		
PHILIPPE fils (1949) III 2	160 - 174 - 334 263 - 178 - 441 174 - 189 - 363	4.67 12.67 6.68		
LISABETH fille (1953) III 3	104 - 180 - 284 222 - 197 - 419 182 - 186 - 368 182 - 132 - 314	4.67 12.67 6.68 1.69		

HITTE fille 954) III 4	96 - 216 - 312 93 - 223 - 316 186 - 215 - 401 82 - 231 - 313	4.67 12.67 6.68 2.69		82
ONIQUE fille 4 III 5	42 - 225 - 267 161 - 202 - 363 98 - 249 - 347	4.67 12.67 6.68		

FAMILLE LES...

JACQUES né en 1925

Seul antécédent pathologique : hépatite virale en 1961.

En 1965 douleurs de l'hypocondre droit, dyspepsie, hépatomégalie constatée fin 1965 (40 ans) précédant de quelques mois une asthénie physique, psychique et sexuelle, diminution de la pilosité, frilosité, pigmentation prédominant à la face et aux plis de flexion.

En même temps crises douloureuses thoraciques à type d'angor, avec poussées fébriles. Hépatomégalie considérable : débord de 20 cm au dessous du rebord costal. Rate non palpable. Coeur cliniquement normal, ECG : T diphasiques en D₁, D₂, D₃, plate en V₁. La coronographie objective une nécrose.

FS : 266, CL : 40, td 18 mg en 1966

Globules rouges 4 900 000 Hb 88 %

tests hépatiques : subnormaux BSP : normale

Protides totaux 74 g/l Alb 62 % globuline α_1 : 4, 1 %

α_2 : 8,4, β : 9,7 γ : 15,8

17 céstéroïdes : 7,2 mg/24 h test de thorn : réponse normale.

Laparoscopie en 1966 : Foie augmenté de volume, brun foncé, rouilli pas de sclérose importante, pas d'hypertension portale.

Ponction biopsie hépatique (10;1967) : Tissu hépatique très remanié par une sclérose dense, collagène avec souvent des cellules inflammatoires mononucléées. La sclérose est maximum aux espaces portes, à partir desquels elle s'infiltré et ébauche une annulation encore incomplète. Les îlots de parenchyme présentent une structure assez régulière sans stéatose. Dans les hépatocytes pigments (Turnbull positif) en quantité très abondante avec maximum au niveau des hépatocytes périlobulaires Pigment aussi dans la sclérose et dans les cellules de Kupffer.

Ponction biopsie intestin grêle : normal pas de fer

Ponction biopsie estomac : fer dans la partie profonde de la muqueuse : dans les cellules principales et bordantes.

Chorion normal

Ponction biopsie synoviale

Dépôts d'hémosidérine dans les couches superficielles de la synoviale et dans le mucus.

Sclérose de la couche profonde

Sclérose périvasculaire fréquente.

Evolution sous traitement par saignée : soustraction de 22 litres de sang en deux ans soit 11 g de fer en deux ans. Le malade est toujours saturé : FS : 232, CL : 83, td : 9mg/24 h (il était à 18 mg au début du traitement).

Enquête familiale

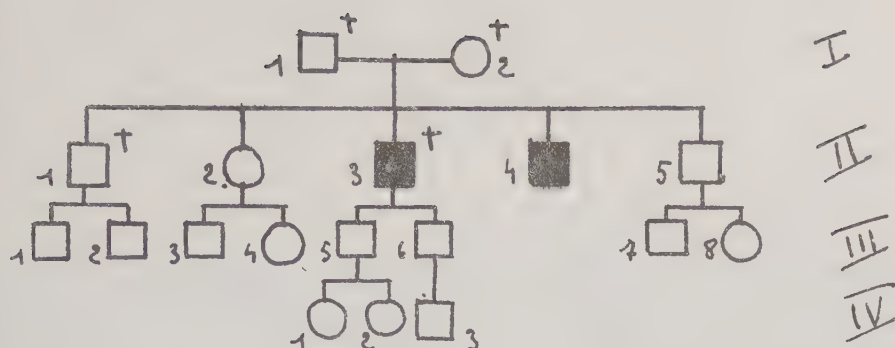
Il n'existe pas de diabète dans la famille. Tous les membres de cette famille ont été examinés.

Parents : normaux

Fratric : les quatre soeurs sont cliniquement normales. Trois d'entre elles ont des taux de fer sérique et de capacité latente normaux. Jeanne (II₄) a une capacité latente abaissée.

Les enfants des soeurs sont normaux.

Enfants : Les cinq enfants sont cliniquement normaux. Deux d'entre eux ont un fer sérique élevé, tous ont des capacités latentes normales.



Prénoms Date de naissance	Résultats FS - CL - CT	Dates	Td en mg	Glycémie GTT (technique)
Individus non examinés				
HONSE proposit. 1 II.3				
CEL frère 0 II.4	230 - 0 - 230 saignées 5g fer 235 - 87 - 323	10.65 2.66	6,5 (6.66)	1,03 ; 30' : 1,82 60' : 1,92 90' : 1,86 2 h : 1,32 2h30 : 1,07
E frère 2 II.5	180 - 125 - 305 156 - 210 - 366 130 - 165 - 355	2.66 4.66 5.66	2,7 mg	
QUES neveu 8 III.3	122 - 182 - 304 120 - 175 - 295 100 - 195 - 295	7.66 10.66 9.68		
IQUE nièce III.4	40 - 234 - 274	4.66		
ARD fils 5 III.5	185 - 75 - 260 290 - 15 - 305 saignée 2,5 g 155 - 175 - 330 160 - 180 - 340	5.62 12.62	1,4	
NARD fils 8 III.6	155 - 150 - 305 184 - 147 - 351	6.61 6.65		0,92 30' : 1,47 60' : 1,44 ; 90' : 1,3 2h : 0,82 2 h 30 : 0,78
NCOIS neveu 4 III.7	94 - 250 - 344 140 - 270 - 410	4.66 8.68		
HEL petit fils 8 IV.3	70 - 205 - 275			

FAMILLE JOU...

ALPHONSE 1911 (II₃) est décédé à l'âge de 51 ans d'une hémochromatose avec diabète. Il ne nous a pas été possible d'obtenir son dossier.

ENQUETE FAMILIALE

Il n'existe aucune consanguinité entre les parents.

Fratric : On découvre chez un frère MARCEL, né en 1920 une hémochromatose : FS : 230 CL : 0 hyperglycémie provoquée : prédiabétique.

La ponction biopsie hépatique confirme le diagnostic : Sclérose intestitielle dense prédominant dans les zones portales ; surcharge intense en fer des hépatocytes, des cellules de Kuppfer, de la sclérose. Pas d'autre altération des hépatocytes. Régénération nodulaire.

Après soustraction de 5 g de fer par saignées, en un an, le TD est à 6,5 mg.

Le traitement est poursuivi. MARCEL n'a pas d'enfants.

RENE, né en 1922 a une pancréatite chronique. Il a une CL légèrement abaissée son TD : 2,7 mg.

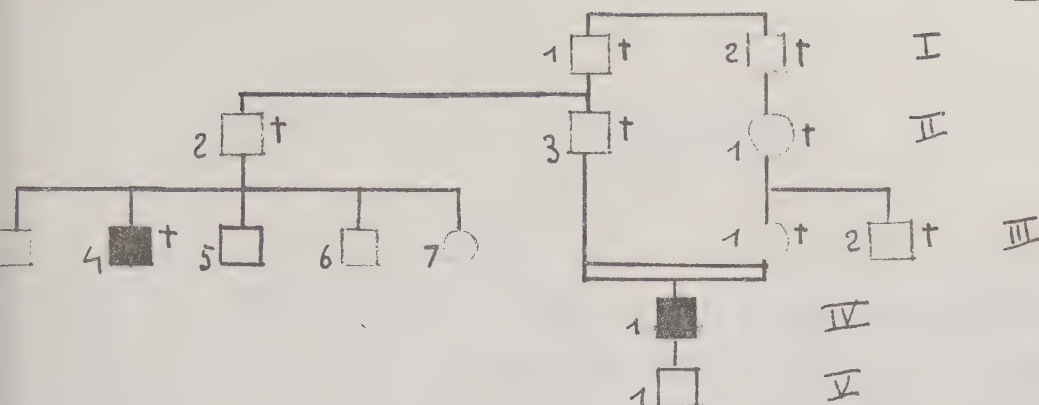
LOUIS est décédé à 49 ans d'un cancer de l'anus.

YVONNE n'a pas été examinée ; ses enfants sont normaux.

Les fils d'ALPHONSE ont été examinés :

- BERNARD a une CL légèrement abaissée
- GERARD (1938) presque entièrement saturé :

FS : de 185 à 290 CL : de 75 à 15. Il a été saigné ; après soustraction de 5 litres de sang en 10 mois soit 2,5 g de fer, les tests biologiques sont normaux : TD : 1,4 mg, FS:155, CL : 175. Il est revu chaque année depuis 8 ans. Son état est stable sans aucun traitement.



Prénoms date de naissance	Résultats FS - CL - CT	Dates	Td en mg	Glycémie GTT (technique)
IA mère III.1				1,80
RGES cousin 4 III.3				1,30 1,45
ERT cousin 1 III.4				1,20 (1951) insuline (1969)
X cousin III.5	224 - 21 - 245 226 - 72 -	6.69 7.69		0,98
EN propositus IV.1	282 - 42 - 324 227 - 72 - 299	2.68 6.69	10 8,7	1,34 30' : 1,60 60' : 1,85 120' : 1,14 180' : 1,07
E cousin IV.2				
UES fils V.1	85 - 225 - 310 85 - 225 - 310 1 36 - 207 - 343	2.68 3.68 7.68		

FAMILLE SOL...

LUCIEN (IV₁) 1914

Le diagnostic d'hémochromatose est posé à l'âge de 51 ans sur une asthénie physique et sexuelle, un diabète (équilibré par deux comprimés de glucidorol), une hépatomégalie, dure, une mélanodermie, l'absence d'éthylisme. Il faut noter un ictère viral en 1954.

Le coeur est normal.

Les fonctions hépatiques sont normales (en particulier électrophorèse des protéines, BSP, taux de prothrombine, FS : 282, CL : 42, TD : 10 mg.

La laparoscopie montre un foie hypertrophié surtout le lobe gauche, couleur lilas clair, ferme ; la surface est mamelonnée, à sillons peu profonds.

Pas d'hypertension portale.

La micronodulation est en faveur de l'hémochromatose quoique la couleur du foie ne soit pas caractéristique.

Il n'a pas été fait de biopsie hépatique.

ENQUETE FAMILIALE

Les parents sont cousins de degré inégal.

La mère avait un diabète traité par glucidorol. Elle est décédée à la suite d'un ramollissement cérébral. Le père est décédé à 69 ans. Il avait la maladie de Paget.

L'oncle maternel avait un diabète insulino-dépendant.

Le fils JACQUES est normal

Parmi les cousins germains du côté paternel on a découvert une hémochromatose :

ROBERT III₄ (1911)

Le diagnostic est fait sur : diabète insulino dépendant, hépatomégalie (5 travers de doigts) et confirmé par la PB. A noter cependant l'absorption d'un litre de vin par jour.

Ponction biopsie :

Le parenchyme hépatique est totalement remanié par l'existence d'une cirrhose : les nodules parenchymateux semblent de taille variable, mais sont souvent assez petits ; la stéatose n'existe que sous forme de quelques très rares petites vacuoles disséminées : les hépatocytes sont parfois assez volumineux et à cytoplasme assez clair, finement granuleux : il n'existe pas de lésion nécrotique ; les noyaux sont assez irréguliers, parfois doubles dans une même cellule, certains sont vacuolaires.

La fibrose forme des travées épaisses, irrégulières, contenant des vaisseaux, de très nombreux pseudo ductules biliaires, un infiltrat inflammatoire lymphocytaire intense et diffus.

La charge glycogénique des hépatocytes est régulière et abondante.

Il existe un pigment ferrique très abondant très diffus, dans les hépatocytes des nodules cirrhotiques, dans les cellules de Kupffer, dans l'épithélium des canaux et des pseudo ductules biliaires, dans la fibrose.

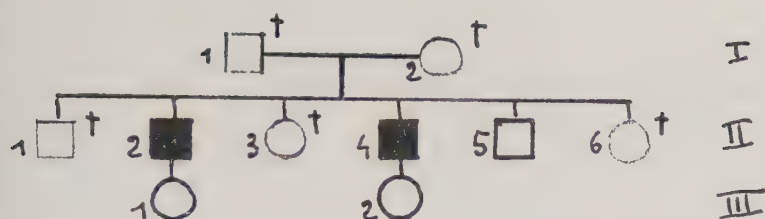
Conclusion : cirrhose dont la surcharge ferrique est intense, compatible avec le diagnostic d'hémochromatose (bien qu'il existe une discrète stéatose.)

Parmi ses frères :

- GEORGES III₃ est diabétique
- FELIX III₅ a un FS : 224 et une CL : 21

Il ne s'est pas soumis au TD.

Les autres membres de la famille ne sont pas venus.



Prénoms Date de naissance	Résultats FS - CL - CT	Dates	Td en mg	Glycémie GTT (technique)
Parents non examinés				
BRIEL Propositus 1922 II.2	210 - 60 - 270 210 - 30 - 240	12.65	9 mg(1968)	1,08;30': 1,70 60':1,80;90':1,17 120':0,90;150':0,75 (1968)
EMONE soeur 1924 II.3	35 - 320 - 355	1968		
SEHEL frère 1927 II.4	265 - 15 - 280	1966	10 mg	0,98;30':1,04 60':1,24;90':1,20 120':0,88 150': 0,55 (1968)
NE frère 1930 II.5	120 - 150 - 370 126 - 162 - 288	I.66 3.68		
ANCOISE fille 1952 III.1	135 - 210 - 345 177 - 187 - 364 133 - 192 - 325	4.66 12.67 10.69		
ANINE nièce 1950 III.2	15 - 350 - 365 traitement fer 24 - 281 - 405	I.66 10.69		

FAMILLE LOH...

GABRIEL (1922) (II₂)

Le diagnostic est posé à l'âge de 43 ans sur hépatomégalie et pigmentation ; il n'existe pas de diabète.

La PB hépatique confirme le diagnostic.

Ponction biopsie : Structure traléculaire régulière mais les hépatocytes sont presque tous bourrés de grains pigments brunâtres. Au niveau des espaces portes, accumulation pigmentaire importante. Pas de sclérose mutilante évidente. Quelques amas de polynucléaires neutrophiles près des espaces portes principaux et début de stéatose.

Coloration de Perls : charge ferrique considérable intra cellulaire et intra mesenchyme.

donc : nettement en faveur d'une hémochromatose primitive sans cirrhose manifeste mais avec stéatose discrète.

Il est traité par saignées.

ENQUETE FAMILIALE

Les parents sont décédés. Le père avait des épistaxis à répétition.

Fratric : - Simone avait une anémie hypochrome. Elle avait aussi de fréquentes hémorragies nasales. Elle est décédée à 46 ans à la suite d'une syncope.

- Michel a aussi des épistaxis fréquentes. On a découvert chez lui une hémochromatose sans diabète : FS : 265, CL : 15 TD : 10 mg. Il est traité par saignées.

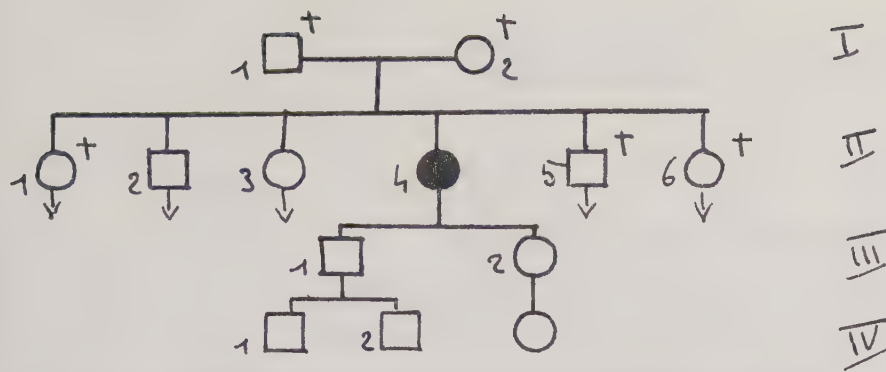
- René est normal.

- Thérèse est décédée à 32 ans d'une embolie. Elle saignait aussi du nez.

Enfants

- Françoise (1952) fille de Gabriel est normale.

- Jeannine (1950) fille de Michel a des epistaxis.
Son fer sérique est à 15. Elle est traitée par Fumafer.



Prénoms date de naissance	Résultats FS - CL - CT	Dates	Td en mg	Glycémie GTT (technique)
ents non examinés				
RICE frère 9 II.2	174 - 219 - 393	(3.70)		
ELE soeur 5 II.3	116 - 222 - 338	(5.69)		0,76 g/l (9.68)
IE T.proposit. 5 II.4	300 - 54 - 354	(3.69) (4.69)	11,63 mg 10,6 mg	1,25 30' : 1,82 60' : 2,29 90' : 2,32 120' : 2,28 180' : 1,23 (4.69)
ERT frère II.5				
OINE fils 2 III.1	288 - 111 - 399 162 - 177 - 339	(12.69) (1.70)	1,07 mg	
TTE C. fille 3 III.2	116 - 225 - 341	(3.69)		

FAMILLE TAP...

MARIE 1915 (II₄)

Le diagnostic est posé à l'âge de 53 ans sur hépatomégalie très importante (le foie déborde au dessous de l'ombilic) et pigmentation . L'hyperglycémie provoquée est de type prédiabétique.

Les 17 céto sont diminués

FS : 300 CL : 54 TD : 11,6 mg

Pas d'éthylisme.

La laparoscopie confirme le diagnostic. Pas de signes d'hypertension portale.

La ponction biopsie hépatique montre une fibrose dense annulaire, des lobules de taille variable, riches en néocanalicules biliaires, modérément inflammatoires. Les hépatocytes montrent quelques signes de souffrance cellulaires. Les pigments ferriques sont répartis de façon diffuse dans les hépatocytes, la sclérose, les cellules de Kupffer. La pigmentation est très importante.

ENQUETE FAMILIALE

Pas de consanguinité, pas de diabète.

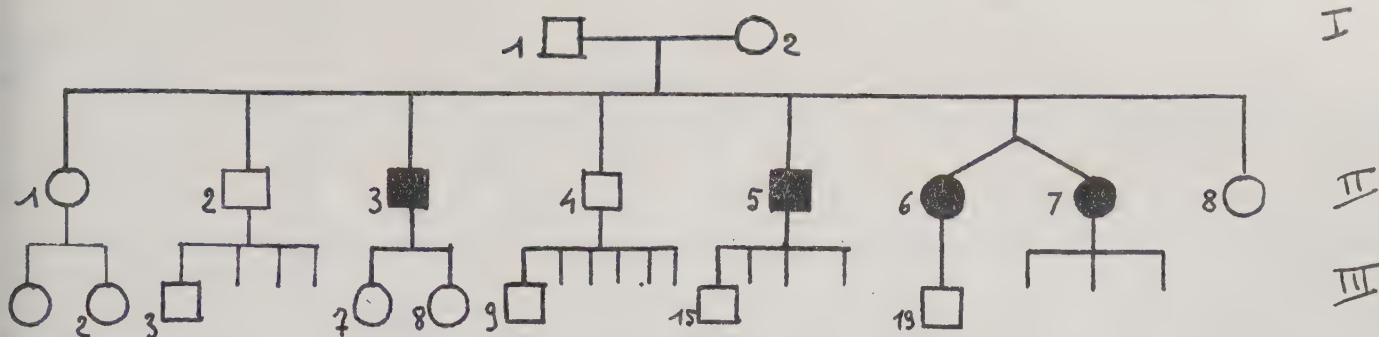
Le père éthylique est décédé d'un cancer du foie à 76 ans. La mère est décédée d'un cancer de l'utérus à 72 ans.

fratrie :

- Juliette est décédée à 50 ans d'un cancer de l'utérus
- Maurice est éthylique. FS et CL sont normaux.
- Angèle est normale
- Albert est décédé à la suite d'une opération (prostate)
- Germaine est morte tuberculeuse à 30 ans

enfants :

- Antoine (1932) a un fer sérique élevé, une CL basse son TD est normal. Il est cliniquement normal.
- Yvette est normale.



Prénoms date de naissance	Résultats FS - CL - CT	Dates	Td en mg	Glycémie GTT (technique)
ENE père 9 I.1	146 - 117 - 263	I.65		
NNE mère 0 I.2	168 - 135 - 303	9.65		
ICK soeur 5 II.1	210 - 75 - 285 126 - 150 - 276	10.65 12.65		
C frère 6 II.2	115 - 310 - 425	9.65		0,83 ; 0,64 ; 30':1,12 ; 60':1,10 90':0,72 ; 120':0,65
E propositus 8 II.3	280 - 35 - 318	7.65	15,3 mg	30':0,95 ; 60':1,35 90':1,65 ; 120':1,65 180': 1,05
L frère 0 II.4	85 - 245 - 330 98 - 305 - 413	9.66 4.69		
N ETIENNE frère 2 II.5	320 - 18 - 338 300 - 80 - 380 280 - 50 - 330	10.65 12.65 6.66	11,6	0,85; 30': 1,16 60': 1,02; 90':0,90 2h : 0,76; 3h : 0,74 4 h : 0,80
IE MADELEINE ur 1924 II.6	220 - 18 - 238 220 - 80 - 300	9.65 10.65	14 (4.70)	
IE JOSEPHE ur 1924 II.7	215 - 20 - 235 255 - 20 - 275	9.65 10. 65		0,75 ; 30':1,25 60':1,45 ; 120:1,12 3 h : 1,18
IQUE soeur 9 II.8	126 - 177 - 303	10.65		
NIQUE nièce 6 III.1	112 - 243 - 355	10.65		
IE nièce 7 III.2	114 - 273 - 387	10.65		

ERT neveu 6 III.3	126 - 174 - 300			
ERRE neveu 57 III.9	88 - 273 - 361 82 - 321 - 403 58 - 345 - 403	1.69 4.69 9.69		
RNARD neveu 1950 III.15	130 - 150 - 280	9.65		
IVIER neveu 1949 III.19	250 - 147 - 397 230 - 171 - 401	12.65 1.68		

FAMILLE LE B...

RENE II₃ (1918)

Le diagnostic est posé à 48 ans sur mélanodermie, hépatomégalie (modérée) troubles endocriniens : impuissance (FSH $\leq$ 5 US 17 céto : 0,5. 17 OH : 4,5 mg, test à la métopyrone : 22 mg). L'électrocardiogramme est perturbé.

Coelioscopie : pas d'ascite, le foie semble de dimensions normales. Sclérose micronodulaire, marron. Ligament rond sans signe d'hypertension portale.

Histologie : Architecture profondément modifiée par une sclérose mutilante qui isole des nodules en général de petit volume. La sclérose contient de nombreux canalicules biliaires et des cellules monocuclées de type lymphocytaire. Le trait le plus marquant est l'existence d'une importante surcharge pigmentaire des hépatocytes, des cellules de Kupffer, de la sclérose. Quelques cellules hépatiques ballonnées.

Il est traité par saignées.

ENQUETE FAMILIALE

Pas de consanguinité.

Le père (1879) est en bonne santé et cliniquement normal. Il a une CL : 117 et un FS normal

La mère (1890) a une CL : 135 , un fer normal. Elle est cliniquement normale.

La fratrie est nombreuse :

- Annick (1915) a des anomalies sériques nettes, elle est cliniquement normale et ne s'est pas soumise au TD.

- Loic (1916) est normal

- Paul (1918) est normal

- Jean Etienne (FS : 320, CL : 18 TD : 11,6) 17 céto et 17OH : normaux. Hyperglycémie provoquée normale. Il est traité par saignées.

- Marie Madeleine et Marie Josephe sont des jumelles vraies (1924)

Toutes deux ont un teint gris, une hépatomégalie, une asthénie marquée. Marie Josephe ne s'est pas soumise au TD. Marie Madeleine a un TD : 14 mg.

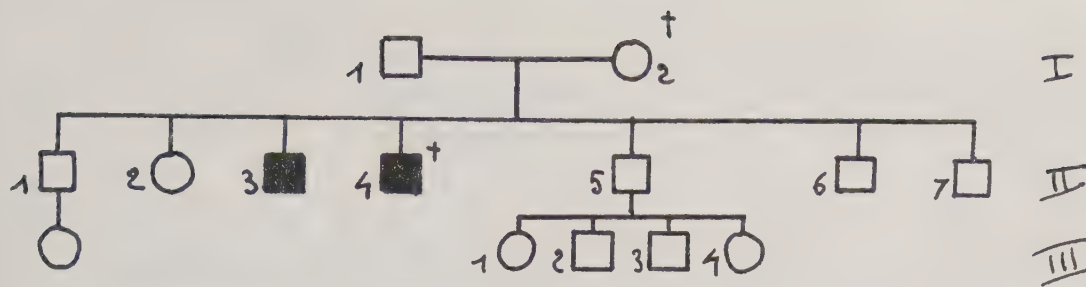
- Monique (1929) est normale.

Enfants : Tous les enfants de cette fratrie sont cliniquement normaux. Seuls quelques uns d'entre eux ont subi des examens de laboratoire.

Les enfants de René n'ont pas été vus.

Bernard, fils aîné de Jean Etienne a une CL un peu abaissée, un FS normal

Olivier, le fils de M. Madeleine a un FS élevé, une CL abaissée. Il n'a pas subi de TD.



Prénoms date de naissance	Résultats FS - CL - CT	Dates	Td en mg	Glycémie GTT (technique)
FRANCIS père 1880 I.1	110 - 120 - 230	1.66		
AURE mère 1889 I.2	68 - 276 - 344	1.66		
HERESE soeur 1912 II.2	192 - 132 - 324	6.66		
PIERRE frère 1914 II.3	265 - 15 - 280	1964		0,75 ; 30':0,93 60':2,06;120':2,00 3 h : 0,75 (6.65)
FRANCIS propositus 1917 dcd II.4				1,08;30':1,72;60': 2,28;90':2,37;120': 1,91 2h30 : 1,66 3 h :1,35 (1964)
JEAN MARIE frère 1919 II.5	75 - 250 - 325 54 - 258 - 312	10.64 3.66		
AUL frère 1921 II.6	164 - 220 - 384 154 - 138 - 292 270 - 140 - 410 144 - 223 - 367	4.66 6.66 10;66 5.89		
JACQUES frère 1929 II.7	310 - 28 - 338 saignées 600 cc 268 - 126 - 394 194 - 159 - 353	6.64 9.64 12. 66	après 4 g de fer enlevé: 0,4 mg	
PIERRE THERESE née 1947 III.2	540 - 437 - 477 110 - 260 - 370 100 - 294 - 394	2.68 11.68 1.69		
FRANÇOIS neveu 1948 III.3	80- 315 - 397 90- 295 - 385 138 -246 - 384	2.68 11.68 1.69		
PIERRE neveu 1949 III.4	76 -260 - 335	2.68		

FAMILLE MOO...

FRANCIS (1917) II₄

Le diagnostic d'hémochromatose repose sur l'existence d'une hépatomégalie, une pigmentation, une atrophie testiculaire un diabète. L'électrocardiogramme objective des troubles de la repolarisation. Les ponctions biopsies hépatiques et cutanée confirment le diagnostic.

ENQUETE FAMILIALE

Pas de consanguinité entre les parents.

Le père (1880) est bien portant, il a une capacité latente à 120.

La mère est décédée à 80 ans, elle n'avait pas d'anomalie sérique.

Fratric

René n'a pas été vu.

Thérèse est cliniquement normale. Elle a des anomalies sériques modérées.

Pierre a une hémochromatose : FS :265 CL :15

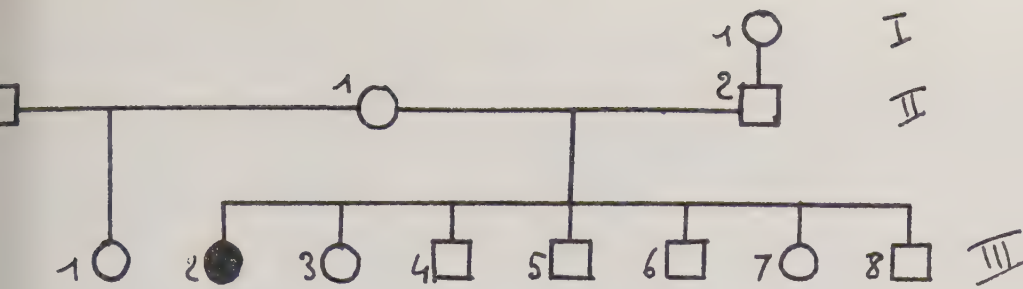
Il est traité par soustraction de 10 litres de sang par an.

Jean Marie est donneur de sang (3 à 4 fois 400 ml par an) il a un fer sérique bas.

Paul a des anomalies sériques peu importantes

Jacques (1929) foie normal, 17 céto : normaux
était presque entièrement saturé avant le traitement : FS:310,
CL 28.

Après soustraction de 8 litres de sang (:4 g de fer)
FS et CL se normalisent et le TD : 0,4.



Prénoms date de naissance	Résultats FS - CL - CT	Dates	Td en mg	Glycémie GTT (technique)
UERITE grandmère I.1				1,90 (10.60) 1,20 (11.60)
RIELLE mère 8 II.1	82 - 315 - 395 62 - 420 - 480	67 1967		
RE PÈRE 8 II.2	98 - 238 - 236 137-1257 - 395	1967 1967		
NINE demi-soeur III.1	160 - 235 - 395	1967		
TE propositus 9 III.2	326 - 54 - 380	3.67	après 10 g de fer en- levé 10,5	Insuline : 35 unit
N PIERRE frère 7 III.4	82 - 237 - 320	12.67		
ISTIAN frère 0 III.5	115 - 220 - 335	6.67		
BERT frère 3 III.6	135 - 245 - 375	5.67		
VIE soeur 8 III.7	125 - 205 - 330 100 - 285 - 385	4.67 2.68		
ERRY frère 0 III.8	100 - 200 - 300	5.67		

FAMILLE PAL...YVETTE 1939 (III₂)

Après une aménorrhée secondaire survenue à 16 ans, un diabète insulinique à 21 ans, le diagnostic d'hémochromatose n'est posé qu'à 27 ans à l'occasion d'une insuffisance cardiaque brutale, avec anasarque et péricardite.

La pigmentation est intense.

La ponction biopsie du foie confirme le diagnostic.

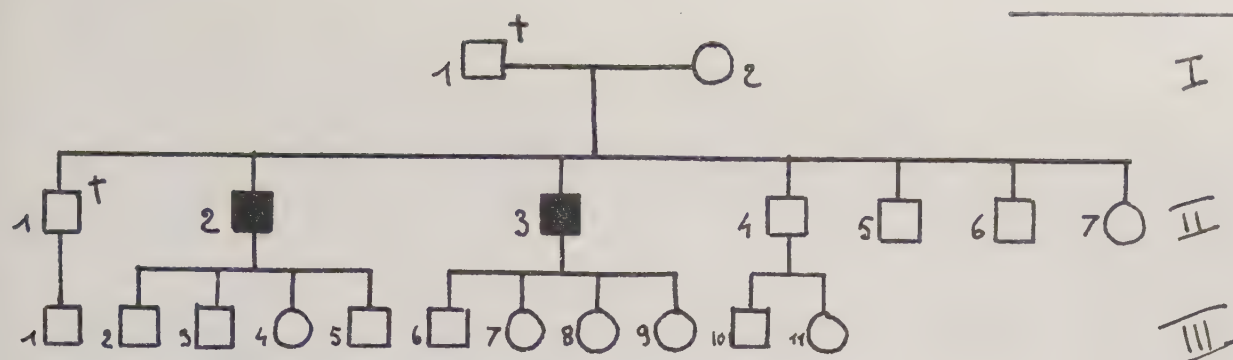
Le traitement par saignées conduit en trois ans à des taux de FS et CL normaux. Il est nécessaire actuellement de pratiquer 4 à 5 saignées par an pour maintenir ces chiffres à la normale.

ENQUETE FAMILIALE

Pas de consanguinité.

La grand mère maternelle a un diabète tardif.

Les parents et tous les frères et soeurs sont normaux.



Prénoms date de naissance	Résultats FS - CL - CT	Dates	Td en mg	Glycémie GTT (technique)
LAUDINE mère 1998 I.2	104 - 180 - 284	10.69		0,96
BERNARD frère 1922 II.2	236 - 21 - 257	10.69 11.69	18,9 mg 21,8 mg	1,26
BRIEL propositus 1925 II.3	156 - 21 - 177	9.69 11.69	7,69 13,2	
BERGE frère 1927 II.4	138 - 189 - 327	10.69		1,16 (technicon 6.69) 1,06 30' : 1,75 60' : 1,61, 90' : 1,30 2 h : 0,70 2 h 30 : 0,72 3 h : 0,86' (II.69)
BRENDRE frère 1932 II.6	198 - 114 - 312	10.69		1,10 0,96 30' : 1,64 1 h : 0,72 1h30 : 1,18 2h : 1,26, 3 h : 0,64 (11.69)
BERNADETTE soeur 1938 II.7	93 - 276 - 369	10.69		
BERLVINE fille 1951 III.7	196 - 183 - 379	10.69		
BERMINIQUE fille 1954 III.8	66 - 216 - 282	10.69		
BERMANTAL fille 1960 III.9	108 - 142 - 255	10.69		

FAMILLE MAR...

GABRIEL (1925) II₃

Le diagnostic d'hémochromatose est posé lors de l'apparition brutale d'un diabète insulinique à 44 ans. Il existe une hépatomégalie, une pigmentation, une impuissance.

Aucun éthylisme.

La ponction biopsie du foie met en évidence un remaniement scléronodulaire et une surcharge ferrique importante. L'aspect histologique est celui d'une hémochromatose idiopathique.

Le malade est traité par saignées.

ENQUETE FAMILIALE

Pas de consanguinité.

Le père est mort à 56 ans. La mère est normale.

Fratric

Bernard (II₂) 1922 a une hémochromatose jusqu'à là ignorée. Cependant une impuissance existe depuis quelques années, ainsi que des douleurs articulaires.

On découvre une hépatomégalie (2 travers de doigt sous le rebord costal) et un diabète (équilibré par glucophage).

Pas de pigmentation.

FS : 236 CL : 21 TD : 18

On entreprend un traitement par saignées.

SERGE est normal

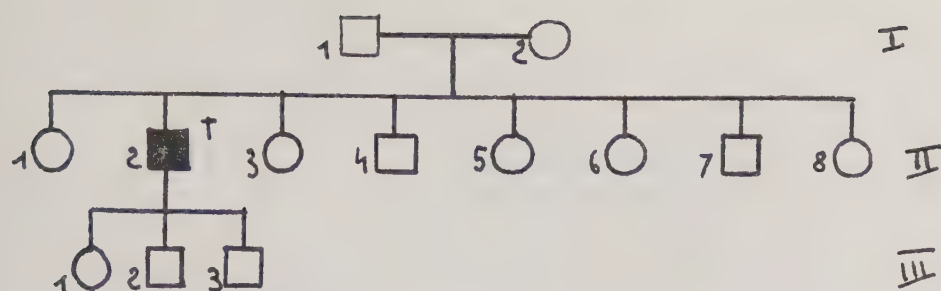
REMI n'a pas été vu.

ANDRE a des anomalies sériques modérées

BERNADETTE est normale.

Deux des filles de Gabriel ont des anomalies sériques modérées, la troisième est normale. Le fils n'a pas été vu.

Les enfants de Bernard n'ont pas été vus.



Prénoms date de naissance	Résultats FS - CL - CT	Dates	Td en mg	Glycémie GTT (technique)
Parents non examinés				
AYMONDE soeur 1930 II.1	116 - 294 - 410	4.70		0,80 N : 1 (4.70)
JULIEN Propositus 1932 II.2				0,76 30':0,92 60':1,26 90':1,18 120':1,38 (12.67)
LAUDINE soeur 1938 II.3	150 - 252 - 402	4.70		0,85 N : 1 (4.70)
RICHARD frère II.4	83 - 288 - 371	4.70		
HANTAL soeur 1949 II.5	126 - 201 - 327	4.70		0,75 N : 1 (4.70)
ETA soeur 1950 II.6	102 - 285 - 387	4.70		0,85 N : 1 (4.70)
LAUDE frère 1952 II.7	89 - 276 - 365	4.70		
CHRISTIANE soeur 1953 II.8	156 - 141 - 297	4.70		0,85 N : 1 (4.70)
CHRISTINE fille 1953 III.1	90 - 264 - 354	4.69		
ACQUES fils 1956 III.2	132 - 258 - 420	4.69		
ASCAL fils 1962 III.3	56 - 232 - 288	4.69		

FAMILLE CAU...

JULIEN (II₂) né en 1932

Hémochromatose découverte à l'âge de 35 ans et confirmée par ponction biopsie. Nous n'avons pas de donnée précise sur le début clinique. Il n'y a pas de diabète. Pas d'éthylisme.

A 36 ans, le décès survient à la suite d'une défaillance cardiaque. L'autopsie confirme l'hémochromatose :

en résumé : téguments bronzés surtout le visage, gros foie (2,800 kg), lisse, rouge, brunâtre, micronodulaire. Le pancréas est de taille normale ferme et rouille. Les surrénales légèrement hypoplasiques.

Histologie : Foie : parenchyme remanié par des travées scléreuses avec leucocytes néocanalicules biliaires et macrophages chargés de pigments. Surcharge ferrique importante dans les cellules de Kupffer et les hépatocytes.

Coeur : Dans les parois travées de fibrose avec infiltration leucocytaire et histiocytaires chargées de pigment. Ces remaniements sont sous endocardiques ou sous épocardiques ou en plein myocarde. Dans ces régions les fibres ont totalement disparues. Ailleurs les fibres ont une surcharge ferrique surtout périnucléaire. Thrombus adhérent à la paroi du ventricule gauche.

Estomac : surcharge ferrique des glandes

Surrénales : surcharge pigmentaire de la glomerulée.

Testicule : transformation sertolienne des tubes, diminution du tissu interstitiel des tubes dont les rares cellules semblent contenir du pigment.

Rate : quelques amas de pigment.

Prostate et reins : normaux.

Conclusion : Hémochromatose avec cirrhose, surcharge ferrique diffuse. L'atteinte myocardique massive parait directement responsable du décès.

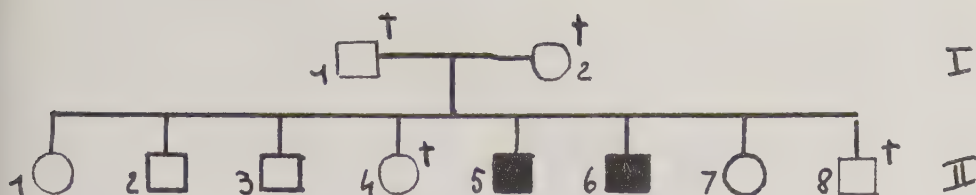
ENQUETE FAMILIALE

Il n'existe aucune consanguinité, pas de diabète dans la famille.

Les parents sont bien portants mais ne se sont pas présentés à la consultation.

Les membres de la fratrie ont été examinés. L'examen clinique est normal. Un seul dosage de fer sérique et de capacité latente a été obtenu pour chacun d'eux. Ils sont tous normaux à l'exception d'une capacité latente légèrement abaissée chez la plus jeune des soeurs.

Des trois fils du propositus, deux ont des chiffres de fer sérique et de capacité latente normaux, le plus jeune a un fer sérique bas.



Prénoms date de naissance	Résultats FS - CL - CT	Dates	Td en mg	Glycémie GTT (technique)
Parents non examinés				
JEANNE soeur 905 II.1				
LOUIS frère 908 II.2	230 - 130 - 360 185 - 160 - 344 215 - 145 - 360			
ANDRÉ frère 914 II.3	150 - 190 - 340 110 - 220 - 330 115 - 205 - 320			GTT : 0,84, 30' : 1,46 60' : 1,38 90' : 0,65 2 h 30 : 0,62
JEAN frère 918 II.5	270 - 40 - 310	1968	13,2	
PAUL Propositus 925 II.6	290 - 70 - 360	1966 1967	18 mg	1,10 30' : 2,76 60' : 2,10 90' : 1,16 2 h : 0,8
MADELEINE soeur 929 II.7	220 - 130 - 350 160 - 155 - 315 160 - 177 - 335	6.68 9.68 10.68		

FAMILLE LEM...

PAUL (1925) II₆

Le diagnostic est posé à l'âge de 42 ans sur :
impuissance, hépatomégalie, pigmentation.

L'hyperglycémie provoquée est de type prédiabétique.

Il boit un litre de vin par jour.

Les épreuves fonctionnelles hépatiques sont
normales.

Le premier TD avant traitement : 18 mg.

Il est traité par saignées.

ENQUETE FAMILIALE

Le père est décédé à 79 ans, la mère à 75 ans.

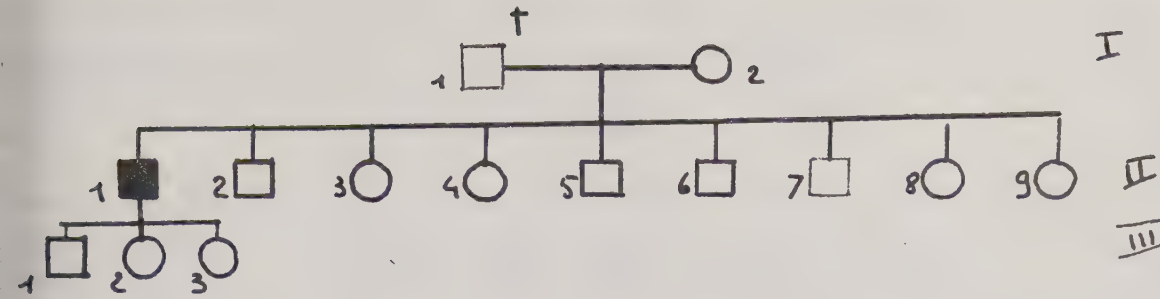
fratrie

On a découvert une hémochromatose chez le
frère de Paul : Jean FS : 270 CL : 40 TD : 13,2

Il a une hépatomégalie. Il ne se fait pas saigner.

Un frère et une soeur ont des anomalies
sériques modérées.

L'autre frère est normal.



Prénom date de naissance	Résultats FS - CL - CT	Date	td en mg	Glycémie GTT (technique)
EMMANUEL père (1900) I 1				
DAMIENNE mère) I 2	160 - 165 - 325 176 - 138 - 314	9.69 11.69		0,92 ortho-toluidine (N 0,7 à 1)
MAURICE proposit. (1925) II 1	220 - 42 - 262	6.69 6.69 10.69	10,9 18 14,8	1,40 1,25 GTT : d
ROBERT frère (1926) II 2	152 - 270 - 422	3.70		
JEANINE soeur (1928) II 3	102 - 234 - 336 67 - 237 - 304 82 - 258 - 340	10.69 11.69 1.70		1,24 (auto analy 1,01 30' : 1,46 60' : 1,83/2h 1,3 3h:0,94/4h: 0,63
MADELEINE Soeur (1931) II 4	168 - 129 - 297 196 - 123 - 319 296 - 60 - 356 (hémolysé)	9.69 10.69 11.69		
DANIEL frère (1935) II. 5	170 - 186 - 356	9.69		1,10
CLAUDE frère (1937) II. 6	139 - 171 - 310 129 - 261 - 390 108 - 234 - 342	10.69 12.69 1.70		1,05 1

RNARD (frère) 939) . 7	non examiné			111
URICETTE(soeur) 941) 8	76 - 231 - 307 108 - 195 - 303 66 - 258 - 324	10.69 11.69 1.70		1,06 (9.69) 0,90 30':1,29 60':1,16/2h : 1,11 3 h : 0,87 4h: 0,83
NICK (soeur) 946) 9	31 - 228 - 259 96 - 201 - 297	10.69		0,82 (10.69) technicon

FAMILLE CAU...MAURICE (II₁) 1925

Le diagnostic d'hémochromatose est porté en 1968 (à 41 ans) sur une impuissance apparue à l'âge de 39 ans, une hépatomégalie importante très ferme et régulière, un teint hâlé (il est jardinier) à reflets gris, un fer sérique élevé à 240 , une capacité latente à 40 .

La ponction biopsie hépatique confirme le diagnostic d'hémochromatose associée à une fibrose cirrhotique. On observe, en effet, que les quelques plages de parenchyme hépatique respectées par la réaction scléreuse importante, comportent des hépatocytes dans lesquels on note une très grosse infiltration des cytoplasmes par de fins grains de pigments ferriques. Les structures nucléaires des hépatocytes sont par ailleurs peu altérées. Il existe de larges plages de sclérose dans lesquelles on observe des séquestres d'hépatocytes, particulièrement riches en pigments ferriques amorphes et des images de néocanaux. Il n'y a pas d'infiltration inflammatoire, ni de figures de néovascularisation. La sclérose est très extensive et, sur le fragment examiné, elle paraît dissocier très notablement les lobules parenchymateux, remaniant l'architecture générale de la glande.

Il existe une rétention de la BSP légèrement supérieure à la normale.

En l'absence d'une intoxication éthylique et d'autres antécédents pathologiques on conclut à une Hémochromatose idiopathique.

Le traitement par DESFERAL (0,5 g par 24 heures en injection intra-musculaire) et saignées (350 g tous les 15 jours et androgènes est suivi pendant un an.

A ce terme le malade est revu pour des douleurs de l'hypocondre droit.

L'examen clinique est inchangé.

Les examens biologiques sont les suivants :

FS : 220, CL : 42, td : 18 mg/24 h

Cholestérol total : 1,95 g/l

Taux de prothrombine : 80 p. cent

Tests de flocculation : normaux

Protides totaux : 72 g Albumine 60 % globulines α_1 : 2,5 %

α_2 : 9,5 %, β : 14 % γ : 14 %

La glycémie à jeun est à 1,40 et l'hyperglycémie provoquée de type diabétique.

Laparoscopie (1969)

Il existe une hypertrophie très importante du lobe gauche. La coloration du foie est foncée, rouille, sa surface est lisse, recouverte d'un réseau de capsulite. Le bord antérieur très arrondi. La consistance très ferme. Le ligament rond est normalement vascularisé. La rate n'a pas été vue.

Le traitement par le DESFERAL est poursuivi ainsi que les androgènes mais le volume des saignées est augmenté : 400 g/semaine. On ajoute un antidiabétique oral.

Enquête familiale

- Emmanuel, le père est décédé dans un accident de la route à 69 ans. Il était en excellente santé

- La mère, trois frères et trois soeurs ont pu être examinés : Aucun malade n'a été découvert. Seules la mère et une soeur ont un fer sérique légèrement élevé et une capacité latente abaissée.

- Les enfants n'ont pas été examinés.

Diabète : aucun autre diabète dans la famille

Consanguinité : aucune.

VI. CONCLUSIONS

Cette enquête a pour but de déterminer le mode de transmission génétique de l'hémochromatose idiopathique.

L'étude a porté sur 96 familles recrutées à partir d'un sujet atteint de la maladie, dont le diagnostic se fonde sur l'ensemble des critères cliniques, anatomiques et biologiques classiques.

Les sujets éthyliques, ainsi que leur famille, ont été exclus de cette étude.

Notre objet a été de découvrir tous les malades atteints d'hémochromatose idiopathique dans les trois générations suivantes :

- celle des proposants à savoir leur fratrie (67 frères et 74 soeurs ont pu être étudiés)
- leurs parents (19 pères et 26 mères)
- leurs enfants (64 fils, et 72 filles).

La caractéristique des malades étant une surcharge ferrique importante, c'est sur ce critère que nous faisons reposer notre enquête.

Le diagnostic se fait en deux temps :

- Dans un premier temps, les dosages du fer sérique et de la capacité latente de la sidérophiline, permettent de repérer tous les sujets susceptibles d'avoir une surcharge de fer

Nous avons ainsi individualisé un groupe formé de membres des trois générations.

- Dans un deuxième temps, le test au desféral, qui donne une évaluation approximative de la surcharge, nous a permis de scinder le groupe précédent en deux sous-groupes caractérisés :

- le premier, par une surcharge faible (test au desféral inférieur à 4 mg par 24 heures) ; il renferme des membres des trois générations.

- le deuxième par une surcharge forte (test au desféral supérieur à 8 mg par 24 heures) constitué exclusivement par des frères et soeurs.

Il n'existe pas de distribution continue entre ces deux sous-groupes.

Tous les éléments de l'analyse génétique sont compatibles avec une transmission récessive autosomique de la maladie :

1°) l'excès net de mariages consanguins chez les parents des hémochromatoses.

2°) L'analyse des ségrégations dans les fratries, si l'on admet une pénétrance égale à 1 chez l'homme.

3°) L'absence de malades chez les parents vivants et chez les enfants. (même âgés).

Une forme dominante autosomique de la maladie existe peut-être ; nous n'avons pas pu démontrer formellement son existence dans les familles étudiées.

12.0
F. Ma
1

B I B L I O G R A P H I E

1. R. DEBRE, G. SCHAPIRA, J.C. DREYFUS, F. SCHAPIRA
Métabolisme du fer chez les descendants des malades atteints
de cirrhose bronzée
Bulletins et mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de
Paris (1952)
2. R. DEBRE, J.C. DREYFUS, J. FREZAL, D. LABIE, M. LAMY, P. MAROTEAUX,
F. SCHAPIRA, G. SCHAPIRA
Genetics of Haemochromatosis
Annals of Human Genetics (1958)
3. G. SCHAPIRA, J.C. DREYFUS, V. SCHWARZMANN et J. ETEVE
Hypersidérémie et surcharge ferrique hépatique chez les
descendants d'hémochromatosiques.
Revue française d'études cliniques et biologiques (1962)
4. WILLIAMS, SCHEURER et SHERLOCK
Quart. J. Med. (1962)
5. R. SADDI et J. FEINGOLD
Hémochromatose idiopathique maladie récessive autosomique.
Revue française d'études cliniques et biologiques (1969)
6. R. WILLIAMS, M. SMITH, F. STUDLEY
Assessment of Body iron stores in cirrhosis and haemochromatosis
with the differential ferrioxamine test.

